Machine Translated by Google

Personer, der bruger hjælpemidler, kan muligvis ikke fuldt ud få adgang til oplysningerne i denne fil. For at få hjælp, ring venligst til 800-835-4709 eller 240-402-8010, lokalnummer 1. CBER Consumer Affairs Branch eller send en e-mail til: ocod@fda.hhs.gov og skriv 508 Accommodation og dokumentets titel i emnelinjen i din e-mail.

Machine Translated by Google

HOVEDPUNKTER I ORDINERINGSINFORMATIONEN

Disse punkter indeholder ikke alle de oplysninger, der er nødvendige for at bruge GARDASIL 9 sikkert og effektivt. Se den fulde produktinformation for GARDASIL 9.

GARDASIL®9

(Rekombinant vaccine mod human papillomavirus 9-valent)
Suspension til intramuskulær injektion. Første godkendelse i USA: 2014

----------------------------INDIKATIONER OG BRUG-----------------------------

GARDASIL 9 er en vaccine, der er indiceret til piger og kvinder i alderen 9 til 45 år.
år for at forebygge følgende sygdomme:

- Livmoderhalskræft, vulvakræft, vaginalkræft, analkræft, kræft i svælg og andre områder af hoved og hals forårsaget af human papillomavirus (HPV) type 16, 18, 31, 33, 45, 52 og 58. (1.1)
- Kønsvorter (condyloma acuminata) forårsaget af HPV type 6 og 11. (1.1)

Og følgende præcancerøse eller dysplastiske læsioner forårsaget af HPV-typerne 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 og 58:

- Cervikal intraepitelial neoplasi (CIN) grad 2/3 og cervikal adenocarcinom *in situ* (AIS). (1.1) • Cervikal intraepitelial neoplasi (CIN) grad 1. (1.1) • Vulva intraepitelial neoplasi (VIN) grad 2 og grad 3. (1.1)
- Vaginal intraepitelial neoplasi (VaIN) grad 2 og grad 3. (1.1)
- Anal intraepitelial neoplasi (AIN) grad 1, 2 og 3. (1.1)

GARDASIL 9 er indiceret til drenge og mænd i alderen 9 til 45 år til forebyggelse af følgende sygdomme:

- Anal-, orofaryngeal- og andre hoved- og halskræftformer forårsaget af HPV-typerne 16, 18, 31, 33, 45, 52 og 58. (1.2)
- Kønsvorter (condyloma acuminata) forårsaget af HPV type 6 og 11. (1.2)

Og følgende præcancerøse eller dysplastiske læsioner forårsaget af HPV-typerne 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 og 58:

- Anal intraepitelial neoplasi (AIN) grad 1, 2 og 3. (1.2)

Indikationen for kræft i orofaryngeum og hoved- og halsregionen er godkendt under accelereret godkendelse baseret på effektivitet i forebyggelsen af HPV-relateret anogenital sygdom. Fortsat godkendelse af denne indikation kan være betinget af verifikation og beskrivelse af klinisk fordel i et bekræftende forsøg (1).

Begrænsninger i brug og effektivitet:

- Vaccination med GARDASIL 9 eliminerer ikke behovet for, at vaccinerede skal gennemgå screening for livmoderhalskræft, vulvakræft, vaginalkræft, analkræft, svælgkræft og andre former for hoved- og halskræft som anbefalet af en sundhedsperson. (1.3, 17)
- Det er ikke påvist, at GARDASIL 9 beskytter mod sygdomme forårsaget af:
  - HPV-typer, der ikke er dækket af vaccinen
  - HPV-typer, som en person tidligere har været udsat for gennem seksuel aktivitet. (1.3)
- Ikke alle vulva-, vagina-, anal-, orofaryngeale og andre hoved- og halsområder Kræft forårsages af HPV, og GARDASIL 9 beskytter kun mod vulva-, vagina-, anal-, orofaryngeale og andre hoved- og halskræftformer forårsaget af HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52 og 58. (1.3)
- GARDASIL 9 er ikke en behandling af ydre genitale læsioner; cervikale, vulva, vaginale, anale, orofaryngeale og andre læsioner i hoved og hals kræftformer; CIN; VIN; VaIN; eller AIN. (1.3)
- Vaccination med GARDASIL 9 resulterer muligvis ikke i beskyttelse hos alle vaccinerede. (1.3)

---------------------- DOSERING OG ADMINISTRATION ----------------------

Kun til intramuskulær administration. (2)
Hver dosis GARDASIL 9 er 0,5 ml

Administrer GARDASIL 9 som følger: (2.1)

Alder	Regime	Skema
9 til 14 år	2-dosis	0, 6 til 12 måneder*
	3-dosis	0, 2, 6 måneder
15 til 45 år 3-dosis 0, 2, 6 måneder		

*Hvis den anden dosis administreres tidligere end 5 måneder efter den første dosis, skal en tredje dosis administreres mindst 4 måneder efter den anden dosis. (14.2 og 14.7)

------------------ DOSERINGSFORMER OG STYRKER -------------------

- 0,5 ml injektionsvæske, suspension som enkeltdosis hætteglas og præfyldt sprøjte. (3, 11)

-------------------------------KONTRAINDIKATIONER-------------------------------

Overfølsomhed, herunder alvorlige allergiske reaktioner over for gær (en vaccinekomponent), eller efter en tidligere dosis GARDASIL 9 eller GARDASIL®. (4, 11)

---------------------- ADVARSLER OG FORHOLDSREGLER ----- ...

Da vaccinerede kan udvikle synkope, sommetider resulterende i fald med skade, anbefales observation i 15 minutter efter administration. Synkope, sommetider forbundet med tonisk-kloniske bevægelser og anden anfaldslignende aktivitet, er blevet rapporteret efter HPV-vaccination. Når synkope er forbundet med tonisk-kloniske bevægelser, er aktiviteten normalt forbigående og reagerer typisk på at genoprette cerebral perfusion ved at opretholde en liggende stilling eller Trendelenburg-stilling. (5.1)

----------------------------- BIVIRKNINGER -----------------------------

De mest almindelige (ÿ10%) rapporterede lokale og systemiske bivirkninger:

- Hos piger og kvinder i alderen 16 til 26 år: smerter på injektionsstedet (89,9%), hævelse på injektionsstedet (40,0%), erytem på injektionsstedet (34,0%) og hovedpine (14,6%). (6,1%).
- Hos piger i alderen 9 til 15 år: smerter på injektionsstedet (89,3%), hævelse på injektionsstedet (47,8%), erytem på injektionsstedet (34,1%) og hovedpine (11,4%). (6,1%).
- Hos kvinder i alderen 27 til 45 år: smerter på injektionsstedet (82,8%), hævelse på injektionsstedet (23,3%), erytem på injektionsstedet (16,9%) og hovedpine (13,6%) (6,1%)
- Hos drenge og mænd i alderen 16 til 26 år: smerter på injektionsstedet (63,4%), hævelse på injektionsstedet (20,2%) og erytem på injektionsstedet (20,7%). (6,1%).
- Hos drenge i alderen 9 til 15 år: smerter på injektionsstedet (71,5%), hævelse på injektionsstedet (26,9%) og erytem på injektionsstedet (24,9%). (6.1)

For at rapportere MISTÆNKEDE BIVIRKNINGER, kontakt Merck Sharp & Dohme LLC på 1-877-888-4231 eller VAERS på 1-800-822-7967 eller www.vaers.hhs.gov .

Se 17 for PATIENTRÅDGIVNINGSINFORMATION og FDA-godkendt patientmærkning.

Revideret: 03/2025

FULDSTÆNDIGE ORDINATIONSINFORMATIONER: INDHOLD*

1 INDIKATIONER OG BRUG
1.1 Piger og kvinder
1.2 Drenge og mænd
1.3 Begrænsninger i brug og effektivitet
2 DOSERING OG ADMINISTRATION
2.1 Dosering
2.2 Administrationsmetode
2.3 Administration af GARDASIL 9 til personer, der har været Tidligere vaccineret med GARDASIL®
3 DOSERINGSFORMER OG STYRKER
4 KONTRAINDIKATIONER
5 ADVARSLER OG FORHOLDSREGLER
5.1 Synkope
5.2 Håndtering af allergiske reaktioner
6 BIVIRKNINGER
6.1 Erfaring med kliniske forsøg
6.2 Erfaring efter markedsføring
7 LÆGEMIDLERINTERAKTIONER
7.1 Brug sammen med systemiske immunsuppressive lægemidler

Machine Translated by Google

8 BRUG I SPECIFIKKE POPULATIONER
8.1 Graviditet
8.2 Amning
8.4 Pædiatrisk brug
8.5 Geriatrisk brug
8.6 Immunkompromitterede personer
11 BESKRIVELSE
12 KLINISK FARMAKOLOGI
12.1 Virkningsmekanisme
13 IKKE-KLINISK TOKSIKOLOGI
13.1 Karcinogenese, mutagenese, nedsat fertilitet
14 KLINISKE STUDIER
14.1 Effektivitets- og virkningsdata for GARDASIL
14.2 Kliniske forsøg med GARDASIL 9
14.3 Effektivitet – HPV-typerne 31, 33, 45, 52 og 58 hos piger og kvinder i alderen 16 til 26 år
14.4 Langtidsopfølgning af personer vaccineret med GARDASIL 9
14.5 Effektivitet i forebyggelsen af HPV-relateret orofaryngeal og anden hoved- og halskræft
14.6 Immunogenicitet af et 3-dosisregime
14.7 Immunrespons på GARDASIL 9 ved brug af et 2-dosisregime hos personer i alderen 9 til 14 år
14.8 Studier med Menactra og Adacel
15 REFERENCER
16 LEVERING/OPBEVARING OG HÅNDTERING
17 INFORMATION OM PATIENTRÅDGIVNING

*Afsnit eller underafsnit, der er udeladt fra den fulde produktinformation, er ikke anført.

FULDSTÆNDIGE ORDINATIONSINFORMATIONER

1 INDIKATIONER OG BRUG

1.1 Piger og kvinder

GARDASIL®9 er en vaccine, der er indiceret til piger og kvinder i alderen 9 til 45 år til forebyggelse af følgende sygdomme:

- Livmoderhalskræft, vulvakræft, vaginalkræft, analkræft, kræft i svælget og andre områder af hoved og hals forårsaget af Human papillomavirus (HPV) type 16, 18, 31, 33, 45, 52 og 58
- Kønsvorter (condyloma acuminata) forårsaget af HPV type 6 og 11

Og følgende præcancerøse eller dysplastiske læsioner forårsaget af HPV-typerne 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 og 58:

- Cervikal intraepitelial neoplasi (CIN) grad 2/3 og cervikal adenocarcinom *in situ* (AIS)
- Cervikal intraepitelial neoplasi (CIN) grad 1
- Vulva intraepitelial neoplasi (VIN) grad 2 og grad 3
- Vaginal intraepitelial neoplasi (VaIN) grad 2 og grad 3
- Anal intraepitelial neoplasi (AIN) grad 1, 2 og 3

1.2 Drenge og mænd

GARDASIL 9 er indiceret til drenge og mænd i alderen 9 til 45 år til forebyggelse af følgende sygdomme:

- Anal-, orofaryngeal- og andre kræftformer i hoved og hals forårsaget af HPV-typerne 16, 18, 31, 33, 45 52 og 58
- Kønsvorter (condyloma acuminata) forårsaget af HPV type 6 og 11

Og følgende præcancerøse eller dysplastiske læsioner forårsaget af HPV-typerne 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 og 58:

- Anal intraepitelial neoplasi (AIN) grad 1, 2 og 3

Indikationen for kræft i orofaryngeum og hoved- og halsregionen er godkendt under accelereret godkendelse baseret på effektivitet i forebyggelsen af HPV-relateret anogenital sygdom *[se kliniske studier (14.5)].* Fortsat godkendelse af denne indikation kan være betinget af verifikation og beskrivelse af klinisk fordel i et bekræftende forsøg.

1.3 Begrænsninger i brug og effektivitet

- Vaccination med GARDASIL 9 eliminerer ikke behovet for, at vaccinerede skal screenes for livmoderhalskræft, vulvakræft, vaginalkræft, analkræft, svælgkræft og andre typer kræft i hoved og hals, som anbefalet af en sundhedsperson.
- Det er ikke påvist, at GARDASIL 9 beskytter mod sygdomme forårsaget af:
  - HPV-typer, der ikke er dækket af vaccinen *[se beskrivelse (11)],*
  - HPV-typer, som en person tidligere har været udsat for gennem seksuel aktivitet.
- Ikke alle typer kræft i vulva, vagina, anal, orofaryngeal og andre typer hoved- og halskræft er forårsaget af HPV, og GARDASIL 9 beskytter kun mod vulva, vagina, anal, orofaryngeal og andre typer hoved- og halskræft, der er forårsaget af HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52 og 58.
- GARDASIL 9 er ikke en behandling af ydre genitale læsioner; cervikale, vulva, vaginale, anale, orofaryngeal og andre kræftformer i hoved og hals; CIN; VIN; VaIN; eller AIN.
- Vaccination med GARDASIL 9 resulterer muligvis ikke i beskyttelse hos alle vaccinemodtagere.

Machine Translated by Google

2 DOSERING OG ADMINISTRATION

Kun til intramuskulær brug

2.1 Dosering

Hver dosis GARDASIL 9 er 0,5 ml.

Administrer GARDASIL 9 som følger:

Alder	Regime	Skema
9 til 14 år	2-dosis	0, 6 til 12 måneder*
	3-dosis	0, 2, 6 måneder
15 til 45 år	3-dosis	0, 2, 6 måneder

*Hvis den anden dosis administreres tidligere end 5 måneder efter den første dosis, skal en tredje dosis administreres mindst 4 måneder efter anden dosis. *[Se kliniske studier (14.2 og 14.7).]*

2.2 Administrationsmetode

- GARDASIL 9 må ikke fortyndes eller blandes med andre vacciner.
- Ryst godt umiddelbart før brug for at opretholde vaccinens suspension. • Parenterale lægemidler bør inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før administration, når opløsning og beholder tillader det. Produktet må ikke anvendes, hvis der er partikler til stede, eller hvis det virker misfarvet. Efter grundig omrøring er GARDASIL 9 en hvid, uklar væske.
- Administrer intramuskulært i deltoideus eller det anterolaterale område af låret.
- Observer patienterne i 15 minutter efter administration *[se Advarsler og forholdsregler (5)].*

Brug af enkeltdosis hætteglas

Træk 0,5 ml vaccinedosisen op fra enkeltdosishætteglasset med en steril nål og sprøjte, og Brug straks. Kassér hætteglasset efter brug.

Brug af præfyldt sprøjte

Denne pakke indeholder ikke en nål. Ryst godt før brug. Sæt en nål på ved at dreje den med uret, indtil nålen sidder sikkert fast på sprøjten. Administrer hele dosen i henhold til standardprotokollen. Kassér sprøjten efter brug.

2.3 Administration af GARDASIL 9 til personer, der tidligere er blevet vaccineret med GARDASIL®

Sikkerhed og immunogenicitet blev vurderet hos personer, der gennemførte en vaccinationsserie med tre doser med GARDASIL 9 og tidligere havde gennemført en vaccinationsserie med tre doser med GARDASIL *[se Bivirkninger (6.1) og Kliniske studier (14.6)].* Studier, der anvendte et blandet regime af HPV-vacciner til vurdering af udskiftelighed, blev ikke udført for GARDASIL 9.

3 DOSERINGSFORMER OG STYRKER

GARDASIL 9 er en suspension til intramuskulær administration, der fås i 0,5 ml enkeltdosis hætteglas og præfyldte sprøjter. [Se *beskrivelse (11)]* for den komplette liste over ingredienser.

4 KONTRAINDIKATIONER

Overfølsomhed, herunder alvorlige allergiske reaktioner over for gær (en vaccinekomponent), eller efter en tidligere dosis GARDASIL 9 eller GARDASIL *[se beskrivelse (11)].*

5 ADVARSLER OG FORHOLDSREGLER

5.1 Synkope

Da vaccinerede kan udvikle synkope, sommetider resulterende i fald med skade, anbefales observation i 15 minutter efter administration. Synkope, sommetider forbundet med tonisk-kloniske bevægelser og anden anfaldslignende aktivitet, er blevet rapporteret efter HPV-vaccination. Når synkope er forbundet med tonisk-kloniske bevægelser, er aktiviteten normalt forbigående og reagerer typisk på at genoprette cerebral perfusion ved at opretholde en liggende stilling eller Trendelenburg-stilling.

Machine Translated by Google

5.2 Håndtering af allergiske reaktioner

Passende lægebehandling og overvågning skal være let tilgængelig i tilfælde af anafylaktiske reaktioner efter administration af GARDASIL 9.

6 BIVIRKNINGER

6.1 Erfaring med kliniske forsøg

Da kliniske forsøg udføres under vidt forskellige forhold, kan bivirkningsrater observeret i kliniske forsøg med en vaccine ikke direkte sammenlignes med rater i kliniske forsøg med en anden vaccine og afspejler muligvis ikke de rater, der observeres i praksis.

Sikkerheden af GARDASIL 9 blev evalueret i syv kliniske studier, der omfattede 15.703 personer, som modtog mindst én dosis GARDASIL 9 og havde sikkerhedsopfølgning. Studie 1 og Studie 3 omfattede også 7.378 personer, som modtog mindst én dosis GARDASIL som kontrol og havde sikkerhedsopfølgning. Vaccinerne blev administreret på dagen for tilmelding, og de efterfølgende doser blev administreret cirka to og seks måneder derefter. Sikkerheden blev evalueret ved hjælp af vaccinationsrapportkort (VRC) -
understøttede overvågning i 14 dage efter hver injektion af GARDASIL 9 eller GARDASIL.

De personer, der blev overvåget ved hjælp af VRC-assisteret overvågning, omfattede 9.097 piger og kvinder i alderen 16 til 26 år, 1.394 drenge og mænd i alderen 16 til 26 år og 5.212 piger og drenge i alderen 9 til 15 år (3.436 piger og 1.776 drenge) ved inklusion, som modtog GARDASIL 9; og 7.078 piger og kvinder i alderen 16 til 26 år og 300 piger i alderen 9 til 15 år ved inklusion, som modtog GARDASIL. Racefordelingen i den integrerede sikkerhedspopulation for GARDASIL 9 var ensartet mellem piger og kvinder i alderen 16 til 26 år (56,8 % hvide; 25,2 % andre racer eller multiracial; 14,1 % asiatiske; 3,9 % sorte), piger og drenge i alderen 9 til 15 år (62,0 % hvide; 19,2 % andre racer eller multiracial; 13,5 % asiatiske; 5,4 % sorte) og drenge og mænd i alderen 16 til 26 år (62,1 % hvide; 22,6 % andre racer eller multiracial; 9,8 % asiatiske; 5,5 % sorte). Sikkerheden af GARDASIL 9 blev direkte sammenlignet med sikkerheden af GARDASIL i to studier (studie 1 og studie 3), hvor den samlede racefordeling af GARDASIL-kohorterne (57,0 % hvide; 26,3 % andre racer eller multiraciale; 13,6 % asiatiske; 3,2 % sorte) var den samme som for GARDASIL 9-kohorterne.

Sikkerheden af GARDASIL 9 hos kvinder i alderen 27 til 45 år blev evalueret i et klinisk forsøg, der sammenlignede 640 kvinder i alderen 27 til 45 år og 570 piger og kvinder i alderen 16 til 26 år. Racefordelingen var ensartet mellem kvinder i alderen 27 til 45 år (97,7 % hvide, 1,6 % asiatiske, 0,3 % andre eller multiraciale, 0,5 % sorte) og piger og kvinder i alderen 16 til 26 år (94,6 % hvide, 3,0 % asiatiske, 1,6 % andre eller multiraciale, 0,9 % sorte).

Sikkerheden af GARDASIL 9 hos mænd i alderen 27 til 45 år er udledt af sikkerhedsdataene for GARDASIL 9 hos drenge og mænd i alderen 9 til 26 år og piger og kvinder i alderen 9 til 45 år og GARDASIL hos personer i alderen 9 til 45 år.

Bivirkninger på injektionsstedet og systemiske bivirkninger

Reaktioner på injektionsstedet (smerter, hævelse og erytem) og oral temperatur blev målt ved hjælp af VRC-assisteret overvågning i fem dage efter hver injektion af GARDASIL 9 under de kliniske studier. Forekomsten og sværhedsgraden af disse rapporterede bivirkninger, der forekom inden for fem dage efter hver dosis af GARDASIL 9 sammenlignet med GARDASIL i studie 1 (piger og kvinder i alderen 16 til 26 år) og studie 3 (piger i alderen 9 til 15 år), er vist i tabel 1. Blandt forsøgspersoner, der fik
I GARDASIL 9 var forekomsten af smerter på injektionsstedet omtrent ensartet på tværs af de tre rapporteringsperioder. Forekomsten af hævelse på injektionsstedet og erytem på injektionsstedet steg efter hver efterfølgende dosis af GARDASIL 9. Modtagere af GARDASIL 9 havde numerisk højere forekomst af reaktioner på injektionsstedet sammenlignet med modtagere af GARDASIL.

Tabel 1: Forekomst (%) og sværhedsgrad af ønskede bivirkninger på injektionsstedet og systemiske bivirkninger, der opstod inden for fem dage efter hver vaccination med GARDASIL 9 sammenlignet med GARDASIL (studie 1 og 3)

	GARDASIL 9				GARDASIL			
	Efter dosis 1	Stolpe- dosis 2	Stolpe- dosis 3	Send enhver dosis	Efter dosis 1	Stolpe- dosis 2 dosis 3	Efter	Send enhver dosis
Piger og kvinder i alderen 16 til 26 år År af alder								
Bivirkninger på injektionsstedet	**N=7069 N=6997 N=6909 N=7071**				**N=7076 N=6992 N=6909 N=7078**			
Smerte, enhver	70,7	73,5	71,6	89,9	58,2	62,2	62,6	83,5
Smerte, alvorlig	0,7	1,7	2,6	4,3	0,4	1,0	1,7	2.6
Hævelse, enhver	12,5	23,3	28,3	40,0	9,3	14,6	18,7	28,8
Hævelse, alvorlig	0,6	1,5	2,5	3,8	0,3	0,5	1,0	1,5
Erytem, enhver	10,6	18,0	22,6	34,0	8,1	12,9	15,6	25,6
Erytem, alvorlig	0,2	0,5	1,1	1,6	0,2	0,2	0,4	0,8
Systemiske bivirkninger	**n=6995 n=6913 n=6743 n=7022**				**n=7003**	**n=6914 n=6725 n=7024**		
Temperatur ÿ100°F	1,7	2,6	2,7	6,0	1,7	2,4	2,5	5,9
Temperatur ÿ39°C	0,3	0,3	0,4	1,0	0,2	0,3	0,3	0,8
Piger i alderen 9 til 15 år								
Bivirkninger på injektionsstedet	**N=300 N=297 N=296** 71,0 2,0 23,9			**N=299**	**N=299**	**N=299**	**N=294**	**N=300**
Smerte, enhver	71,7	2,4	74,3	89,3	66,2	66,2	69,4	88,3
Smerte, alvorlig	0,7	15,5	3,0	5,7	0,7	1,3	1,7	3.3
Hævelse, enhver	14,0	0,3	36,1	47,8	10,4	17,7	25,2	36,0
Hævelse, alvorlig	0,3		3,7	6,0	0,7	2,7	4,1	6.3
Erytem, enhver	7,0		21,3	34,1	9,7	14,4	18,4	29.3
Erytem, alvorlig	0		1,4	1,7		0,3	1,7	2.0
Systemiske bivirkninger	**n=300 n=294 n=295**			**n=299**	0 **n=299**	**n=297**	**n=291**	**n=300**
Temperatur ÿ100°F	2,3	1,7	3,0	6,7	1,7	1,7		3.3
Temperatur ÿ39°C	0	0,3	1,0	1,3	0,3	0,3	0 0	0,7

Dataene for piger og kvinder i alderen 16 til 26 år er fra studie 1 (NCT00543543), og dataene for piger i alderen 9 til 15 år er fra studie 3 (NCT01304498).

N=antal vaccinerede forsøgspersoner med sikkerhedsopfølgning
n=antal forsøgspersoner med temperaturdata
Smerte, Enhver = mild, moderat, svær eller ukendt intensitet. Smerte,
svær = uarbejdsdygtig med manglende evne til at arbejde eller udføre sædvanlige aktiviteter.
Hævelse, Enhver = enhver størrelse eller ukendt størrelse
Hævelse, alvorlig = maksimal størrelse større end 5 cm
Erytem, Enhver = enhver størrelse eller ukendt størrelse
Erytem, alvorlig = maksimal størrelse større end 5 cm

Uopfordrede bivirkninger på injektionsstedet og systemiske bivirkninger (vurderet som vaccinerelaterede af investigator) observeret blandt modtagere af enten GARDASIL 9 eller GARDASIL i studie 1 og 3 med en frekvens på mindst 1% er vist i tabel 2. Få personer afbrød studiedeltagelse på grund af negative oplevelser efter at have modtaget en af vaccinerne (GARDASIL 9 = 0,1% vs. GARDASIL <0,1%).

Machine Translated by Google

Tabel 2: Forekomst (%) af uopfordrede bivirkninger på injektionsstedet og systemiske bivirkninger hos ÿ1,0% af personer efter enhver vaccination med GARDASIL 9 sammenlignet med GARDASIL (studie 1 og 3)

	Piger og kvinder i alderen 16 til 26 år Alder		**Piger i alderen 9 til 15 år**	
	GARDASIL 9 N=7071	**GARDASIL N=7078**	**GARDASIL 9 N=299**	**GARDASIL N=300**
Bivirkninger på injektionsstedet (1 til 5 dage efter vaccination, enhver dosis)				
Kløe, blå	5,5	4,0	4,0	2.7
mærker,	1,9	1,9		0
hæmatom,	0,9	0,6	0	4.7
	1,3	0,6		0
masseblødning,	1,0	0,7	3,7	2.0
induration,	0,8	0,2	0	1.0
	0,8	0,5	1,0	1.7
	0,6	0,6	2,0 0,7 0,3	1.0
varmereaktion, **systemiske bivirkninger (1 til 15 dage efter vaccination, enhver dosis)**				
Hovedpine	14,6	13,7	11,4	11.3
Feber	5,0	4,3	5,0	2.7
Kvalme	4,4	3,7	3,0	3.7
Svimmelhed	3,0	2,8	0,7	0,7
Træthed	2,3	2,1		2.7
Diarré	1,2	1,0	0	0
Oropharyngeale smerter	1,0	0,6	0,3	0,7
	1,0	0,7	2,7	0,7
Muskelsmerter Øvre	0,7	0,8	0,7	1.3
mavesmerter Infektion i de øvre luftveje	0,1	0,1	1,7 0,3	1.0

Data for piger og kvinder i alderen 16 til 26 år er fra studie 1 (NCT00543543), og dataene for piger i alderen 9 til 15 år er fra studie 3 (NCT01304498).

N=antal vaccinerede forsøgspersoner med sikkerhedsopfølgning

I et ukontrolleret klinisk forsøg med 639 drenge og 1.878 piger i alderen 9 til 15 år (studie 2) var forekomsten og sværhedsgraden af oplyste bivirkninger efter hver dosis GARDASIL 9 ens hos drenge og piger. Forekomsten af oplyste og uopfordrede bivirkninger på injektionsstedet og systemiske bivirkninger hos drenge i alderen 9 til 15 år var ens hos piger i alderen 9 til 15 år. Oplyste og uopfordrede bivirkninger rapporteret af drenge i dette studie er vist i tabel 3.

I et andet ukontrolleret klinisk forsøg med 1.394 drenge og mænd og 1.075 piger og kvinder i alderen 16 til 26 år (studie 7) var forekomsten af anmodede og uopfordrede bivirkninger efter hver dosis GARDASIL 9 blandt piger og kvinder i alderen 16 til 26 år den samme som i studie 1. Forekomsten af anmodede og uopfordrede bivirkninger rapporteret af drenge og mænd i alderen 16 til 26 år i dette studie er vist i tabel 3.

I et ukontrolleret klinisk forsøg med 640 kvinder i alderen 27 til 45 år og 570 piger og kvinder i alderen 16 til 26 år (studie 9) var forekomsten af anmodede og uopfordrede bivirkninger efter hver dosis GARDASIL 9 blandt piger og kvinder i alderen 16 til 26 år den samme som i studie 1. Forekomsten af anmodede og uopfordrede bivirkninger rapporteret af kvinder i alderen 27 til 45 år i dette studie er vist i tabel 3.

Machine Translated by Google

Tabel 3: Forekomst (%) af anmodede og uanmodede* bivirkninger på injektionsstedet og systemiske bivirkninger blandt drenge i alderen 9 til 15 år, blandt drenge og mænd i alderen 16 til 26 år og kvinder i alderen 27 til 45 år Modtog GARDASIL 9 (studierne 2, 7 og 9)

	GARDASIL 9
Drenge og mænd i alderen 16 til 26 år, der er blevet	**N=1394**
bedt om bivirkninger (1-5 dage efter vaccination, enhver dosis)	
Smerter på injektionsstedet,	63,4
smerter på injektionsstedet,	0,6
alvorlig erytem på injektionsstedet,	20,7
erytem på injektionsstedet, alvorlig	0,4
hævelse på injektionsstedet,	20.2
enhver hævelse på injektionsstedet,	1.1
alvorlig oral temperatur ÿ100.0°F†	4.4
Oral temperatur ÿ102°F	0,6
Uopfordrede bivirkninger på injektionsstedet (1-5 dage efter vaccination, enhver dosis)	
Overfølsomhed på injektionsstedet	1.0
Kløe på injektionsstedet	1.0
Uopfordrede systemiske bivirkninger (1-15 dage efter vaccination, enhver dosis)	
Hovedpine	7.3
Feber	2.4
Træthed	1.4
Svimmelhed	1.1
Kvalme	1.0
Drenge i alderen 9 til 15 år: Ønskede	**N=639**
bivirkninger (1-5 dage efter vaccination, enhver dosis)	
Smerter på injektionsstedet,	71,5
smerter på injektionsstedet,	0,5
alvorlig erytem på injektionsstedet,	24,9
erytem på injektionsstedet, alvorlig	1.9
hævelse på injektionsstedet,	26,9
enhver hævelse på injektionsstedet,	5.2
alvorlig oral temperatur ÿ100.0°F†	10.4
Oral temperatur ÿ102°F	1.4
Uopfordrede bivirkninger på injektionsstedet (1-5 dage efter vaccination, enhver dosis)	
Hæmatom på injektionsstedet	1.3
Induration på injektionsstedet	1.1
Uopfordrede systemiske bivirkninger (1-15 dage efter vaccination, enhver dosis)	
Hovedpine,	9.4
pyreksi,	8,9
kvalme	1.3
Kvinder i alderen 27 til 45 år: Ønskede	**N=640**
bivirkninger (1-5 dage efter vaccination, enhver dosis)	
Smerter på injektionsstedet,	82,8
smerter på injektionsstedet,	1.9
alvorlig erytem på injektionsstedet,	16,9
erytem på injektionsstedet, alvorlig	0,5
hævelse på injektionsstedet,	23.3
enhver hævelse på injektionsstedet,	1.9
alvorlig oral temperatur ÿ100.0°F†	2,5
Oral temperatur ÿ102°F	0,3
Uopfordrede bivirkninger på injektionsstedet (1-5 dage efter vaccination, enhver dosis)	
Kløe på injektionsstedet	1.6
Hæmatom på injektionsstedet	1.3
Uopfordrede systemiske bivirkninger (1-15 dage efter vaccination, enhver dosis)	
Hovedpine	13.6
Træthed	3.4
Feber	1.7
Kvalme	1.7
Orofaryngeale smerter	1.1

Dataene for GARDASIL 9-drenge i alderen 9 til 15 år stammer fra studie 2 (NCT00943722). Dataene for drenge og mænd i alderen 16 til 26 år for GARDASIL 9 stammer fra studie 7 (NCT01651949). Dataene for kvinder i alderen 27 til 45 år stammer fra studie 9 (NCT03158220).

*Uopfordrede bivirkninger rapporteret af ÿ1% af individerne
N=antal forsøgspersoner vaccineret med sikkerhedsopfølgning † For oral
temperaturmåling: antal forsøgspersoner med temperaturdata for drenge i alderen 9 til 15 år N=637; for drenge og mænd i alderen 16 til 26 år N=1.386; for kvinder i alderen 27 til 45 år N=640
Smerte, Enhver = mild, moderat, svær eller ukendt intensitet. Smerte,
Svære = uarbejdsdygtig med manglende evne til at arbejde eller udføre sædvanlige aktiviteter.
Hævelse, Enhver = enhver størrelse eller ukendt størrelse
Hævelse, alvorlig = maksimal størrelse større end 5 cm
Erytem, Enhver = enhver størrelse eller ukendt størrelse
Erytem, alvorlig = maksimal størrelse større end 5 cm

Alvorlige bivirkninger i kliniske studier

Alvorlige bivirkninger blev indsamlet i hele studieperioden (spændvidde fra en måned til 48 måneder efter sidste dosis) for de syv kliniske studier af GARDASIL 9. Ud af de 15.705 personer, der fik administreret GARDASIL 9 og havde sikkerhedsopfølgning, rapporterede 354 en alvorlig bivirkning;
hvilket repræsenterer 2,3% af befolkningen. Til sammenligning rapporterede 185 af de 7.378 personer, der fik GARDASIL og havde sikkerhedsopfølgning, en alvorlig bivirkning; hvilket repræsenterer 2,5% af befolkningen. Fire GARDASIL 9-modtagere rapporterede hver mindst én alvorlig bivirkning, der blev vurderet at være vaccinerelateret. De vaccinerelaterede alvorlige bivirkninger var feber, allergi over for vaccinen, astmatisk krise og hovedpine.

Dødsfald i hele studiepopulationen

På tværs af de kliniske studier forekom der ti dødsfald (fem i hver af GARDASIL 9- og GARDASIL-grupperne); ingen blev vurderet som vaccinerelaterede. Dødsårsagerne i GARDASIL 9-gruppen omfattede én bilulykke, ét selvmord, ét tilfælde af akut lymfatisk leukæmi, ét tilfælde af hypovolæmisk septisk shock og ét uforklarligt pludseligt dødsfald 678 dage efter den sidste dosis af GARDASIL 9. Dødsårsagerne i GARDASIL-kontrolgruppen omfattede én bilulykke, ét flystyrt, én hjerneblødning, ét skudsår og ét maveadenokarcinom.

Systemiske autoimmune lidelser

I alle kliniske forsøg med GARDASIL blev 9 forsøgspersoner evalueret for nye medicinske tilstande, der potentielt kunne tyde på en systemisk autoimmun sygdom. I alt rapporterede 2,2 % (351/15.703) af GARDASIL 9-modtagerne og 3,3 % (240/7.378) af GARDASIL-modtagerne nye medicinske tilstande, der potentielt kunne tyde på systemiske autoimmune sygdomme, hvilket svarede til de rapporterede rater efter GARDASIL, AAHS-kontrol eller saltvandsplacebo i historiske kliniske forsøg.

Erfaring med kliniske forsøg med GARDASIL 9 hos personer, der tidligere er blevet vaccineret med GARDASIL

Et klinisk studie (studie 4) evaluerede sikkerheden af GARDASIL 9 hos piger og kvinder i alderen 12 til 26 år, der tidligere var blevet vaccineret med tre doser GARDASIL. Tidsintervallet mellem den sidste injektion af GARDASIL og den første injektion af GARDASIL 9 varierede fra cirka 12 til 36 måneder. Individer fik administreret GARDASIL 9 eller saltvandsplacebo, og sikkerheden blev evalueret ved hjælp af VRC-assisteret overvågning i 14 dage efter hver injektion af GARDASIL 9 eller saltvandsplacebo hos disse personer. De personer, der blev overvåget, omfattede 608 personer, der modtog GARDASIL 9, og 305 personer, der modtog saltvandsplacebo. Få (0,5%) personer, der modtog GARDASIL 9

seponeret på grund af bivirkninger. De vaccinerelaterede bivirkninger, der blev observeret blandt modtagere af GARDASIL 9 med en hyppighed på mindst 1,0 % og også med en højere hyppighed end den, der blev observeret blandt modtagere af saltvandsplacebo, er vist i tabel 4. Samlet set var sikkerhedsprofilen ensartet mellem personer vaccineret med GARDASIL 9, som tidligere var blevet vaccineret med GARDASIL, og dem, der ikke var HPV-vaccinerede før, med undtagelse af numerisk højere forekomster af hævelse og erytem på injektionsstedet blandt personer, der tidligere var blevet vaccineret med GARDASIL (tabel 1 og 4).

Machine Translated by Google

Tabel 4: Forekomst (%) af anmodede og uanmodede* bivirkninger på injektionsstedet og systemiske bivirkninger blandt individer Tidligere vaccineret med GARDASIL, som fik GARDASIL 9 eller saltvandsplacebo (piger og kvinder i alderen 12 til 26 år) år) (Studie 4)

	GARDASIL 9 N=608	Saltvandsplacebo N=305
Ønskede bivirkninger (1-5 dage efter vaccination, enhver dosis)		
Smerter på	90,3	38,0
injektionsstedet Erytem på	42,3	8,5
injektionsstedet Hævelse på	49,0	5,9
injektionsstedet Oral temperatur	6,5	3.0
ÿ100,0°F† **Uopfordrede bivirkninger på injektionsstedet (1-5 dage efter vaccination, enhver dosis)**		
Kløe på injektionsstedet	7,7	1.3
Hæmatom på injektionsstedet	4,8	2.3
Reaktion på injektionsstedet	1,3	0,3
Uopfordrede systemiske	1,2	0,7
bivirkninger på injektionsstedet (1-15 dage efter vaccination, enhver dosis)		
Hovedpine	19,6	18,0
Feber	5,1	1.6
Kvalme	3,9	2.0
Svimmelhed	3,0	1.6
Mavesmerter, øvre maveregion	1,5	0,7
Influenza	1,2	1.0

Dataene for GARDASIL 9 og placebo med saltvandsopløsning er fra studie 4 (NCT01047345).
*Uopfordrede bivirkninger rapporteret af ÿ1% af individerne
N=antal vaccinerede forsøgspersoner med sikkerhedsopfølgning † For
oral temperaturmåling: antal forsøgspersoner med temperaturdata GARDASIL 9 N=604; Saltvand Placebo N=304

Sikkerhed ved samtidig brug med Menactra og Adacel

I studie 5 blev sikkerheden af GARDASIL 9, når det administreres samtidig med Menactra [Meningokok (Gruppe A, C, Y og W-135) Polysaccharid Difteri Toxoid Konjugatvaccine] og Adacel [Tetanus Toxoid, Reduceret Difteri Toxoid og Acellulær Pertussisvaccine Adsorberet (Tdap)] evalueret i et randomiseret studie med 1.241 drenge (n = 620) og piger (n = 621) med en gennemsnitsalder på 12,2 år *[se Kliniske studier (14.8)].*

Ud af de 1.237 vaccinerede drenge og piger havde 1.220 sikkerhedsopfølgning for bivirkninger på injektionsstedet. Forekomsten af bivirkninger på injektionsstedet var ens i gruppen, der fik samtidig behandling, og den gruppe, der ikke fik samtidig behandling (vaccination med GARDASIL 9 adskilt fra vaccination med Menactra og Adacel med 1 måned), med undtagelse af en øget hævelsesrate rapporteret på injektionsstedet for GARDASIL 9 i gruppen, der fik samtidig behandling (14,4%) sammenlignet med gruppen, der ikke fik samtidig behandling (9,4%). Størstedelen af bivirkningerne vedrørende hævelse på injektionsstedet blev rapporteret som værende milde til moderate i intensitet.

6.2 Erfaring efter markedsføring

Bivirkningerne efter markedsføring blev rapporteret frivilligt fra en population af usikker størrelse, og det er derfor ikke muligt pålideligt at estimere deres hyppighed eller at fastslå en årsagssammenhæng med vaccineeksponering.

Sikkerhedsprofilen for GARDASIL 9 og GARDASIL er ens. Erfaringen med GARDASIL efter markedsføring er relevant for GARDASIL 9, da vaccinerne fremstilles på samme måde og indeholder de samme L1 HPV-proteiner fra fire af de samme HPV-typer.

GARDASIL 9

Ud over de bivirkninger, der er rapporteret i de kliniske studier, er følgende bivirkninger blevet rapporteret er blevet spontant rapporteret under brug af GARDASIL 9 efter godkendelse:

Mave-tarmlidelser: Opkastning.
Hud- og subkutane vævslidelser: Urticaria.
Almene lidelser og reaktioner på administrationsstedet: Knude på injektionsstedet.

Machine Translated by Google

GARDASIL

Følgende bivirkninger efter markedsføring er blevet spontant rapporteret for GARDASIL:

Blod- og lymfesystemsygdomme: Autoimmun hæmolytisk anæmi, idiopatisk trombocytopenisk purpura, lymfadenopati.
Luftvejs-, thorax- og mediastinumlidelser: Lungeemboli.
Mave-tarmlidelser: Kvalme, pankreatitis, opkastning.
Almene lidelser og reaktioner på administrationsstedet: Asteni, kulderystelser, død, træthed, knude på injektionsstedet, utilpashed.
Immunsystemets lidelser: Autoimmune sygdomme, overfølsomhedsreaktioner inklusive anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner, bronkospasme og urticaria.
Muskuloskeletale og bindevævssygdomme: Artralgi, muskelsmerter.
Nervesystemet: Akut dissemineret encephalomyelitis, svimmelhed, Guillain-Barré syndrom, hovedpine, motorneuronsygdom, lammelse, anfald, synkope (inklusive synkope forbundet med tonisk-kloniske bevægelser og anden anfaldslignende aktivitet), som nogle gange resulterer i fald med skade, transversal myelitis.

Infektioner og parasitære sygdomme: Cellulitis.
Vaskulære lidelser: Dyb venøs trombose.

7 LÆGEMIDLERINTERAKTIONER

7.1 Brug sammen med systemiske immunsuppressive lægemidler

Immunsuppressive behandlinger, herunder bestråling, antimetabolitter, alkylerende midler, cytotoksiske lægemidler og kortikosteroider (anvendt i større end fysiologiske doser), kan reducere immunresponset på vacciner *[se Anvendelse i specifikke populationer (8.6)].*

8 BRUG I SPECIFIKKE POPULATIONER

8.1 Graviditet

Risikooversigt

Alle graviditeter indebærer en risiko for fødselsdefekter, tab eller andre negative udfald. I den amerikanske befolkning generelt er den estimerede baggrundsrisiko for større fødselsdefekter og abort i klinisk anerkendte graviditeter henholdsvis 2% til 4% og 15% til 20%. Der findes ingen tilstrækkelige og velkontrollerede studier af GARDASIL 9 hos gravide kvinder. Data fra GARDASIL er relevante for GARDASIL 9, fordi begge vacciner fremstilles ved hjælp af den samme proces og har overlappende sammensætninger. Data blev evalueret fra studier før godkendelse, hvor 55 og 62 graviditeter med kendte udfald var forbundet med kvinder, der utilsigtet blev eksponeret for henholdsvis GARDASIL og GARDASIL 9. Data fra Graviditetseksponeringsregisteret er tilgængelige fra 1640 og 69 prospektivt tilmeldte kvinder med kendte graviditetsudfald, der blev vaccineret med henholdsvis GARDASIL og GARDASIL 9. Tilgængelige data tyder ikke på en øget risiko for større fødselsdefekter og abort hos kvinder, der fik GARDASIL eller GARDASIL 9.

I et studie af udviklingstoksicitet blev 0,5 ml af en vaccineformulering indeholdende mellem 1 og 1,5 gange af hver af de 9 HPV-antigentyper administreret til hunrotter før parring og under drægtighedsperioden.
I et andet studie fik dyrene administreret en enkelt dosis (0,5 ml) GARDASIL 9 til mennesker før parring, under drægtighed og under amning. Disse dyreforsøg viste ingen tegn på skade på fosteret forårsaget af GARDASIL 9 *[se Data].*

Data

Menneskelige data

I kliniske studier af GARDASIL 9 før godkendelse blev kvinderne underkastet en graviditetstest umiddelbart før administration af hver dosis GARDASIL 9 eller kontrolvaccine (GARDASIL). Forsøgspersoner, der blev konstateret gravide, blev instrueret i at udsætte vaccinationen indtil slutningen af deres graviditet. Trods denne graviditetsscreeningsregime blev nogle forsøgspersoner vaccineret meget tidligt i graviditeten, før humant choriongonadotropin (HCG) kunne påvises. Der blev udført en analyse for at evaluere graviditetsresultater for graviditeter med debut inden for 30 dage før eller efter vaccination med GARDASIL 9 eller GARDASIL.
Blandt sådanne graviditeter var der 62 og 55 med kendte udfald (eksklusive graviditeter uden for livmoderen og

Machine Translated by Google

(planlagte aborter) for henholdsvis GARDASIL 9 og GARDASIL, inklusive 44 og 48 levendefødte. Antallet af graviditeter, der resulterede i en spontan abort, var 27,4 % (17/62) og 12,7 % (7/55) hos forsøgspersoner, der fik henholdsvis GARDASIL 9 eller GARDASIL. Antallet af levendefødte med større fødselsdefekter var 0 % (0/44) og 2,1 % (1/48) hos forsøgspersoner, der fik henholdsvis GARDASIL 9 eller GARDASIL.

Et seksårigt graviditetsregister for GARDASIL 9 omfattede 185 kvinder, der var blevet eksponeret for GARDASIL 9. inden for en måned før den sidste menstruation (LMP) eller på et hvilket som helst tidspunkt under graviditeten, hvoraf 180 blev fulgt prospektivt. Efter eksklusion af planlagte aborter (n=1), graviditeter uden for livmoderen (n=0) og graviditeter, der ikke blev fulgt op (n=110), var der 69 graviditeter (inklusive én tvillingegraviditet) med kendte udfald. Ud af de 69 graviditeter var 5 hos kvinder, der blev eksponeret to gange under graviditeten. Derfor var der 74 eksponeringer for GARDASIL 9 under graviditet: 3 forekom i løbet af de 30 dage før LMP, 34 i løbet af første trimester, 13 i løbet af andet trimester, 19 i løbet af tredje trimester og 5 i et ukendt trimester.

Negative graviditetsudfald omfattede 3 aborter (alle eksponeringer under graviditet i første trimester) og 3 større fødselsdefekter (én for hver af de 30 dage før graviditetsstart, første trimester og andet trimester). Kvinder, der blev eksponeret to gange under graviditeten, havde 0 aborter og 0 større fødselsdefekter. Disse data tyder ikke på en øget risiko for større fødselsdefekter og abort hos kvinder, der fik GARDASIL 9.

Et femårigt graviditetsregister omfattede 2.942 kvinder, der var blevet eksponeret for GARDASIL inden for en måned før den planlagte graviditetsstart eller på et hvilket som helst tidspunkt under graviditeten, hvoraf 2.566 blev prospektivt fulgt. Efter eksklusion af planlagte aborter (n=107), graviditeter uden for livmoderen (n=5) og graviditeter, der ikke blev fulgt op (n=814), var der 1.640 graviditeter med kendte udfald. Forekomsten af spontan abort og større fødselsdefekter var henholdsvis 6,8 % af graviditeterne (111/1.640) og 2,4 % af levendefødte spædbørn (37/1.527). Disse rater af vurderede udfald i den prospektive population var i overensstemmelse med de estimerede baggrundsrater.

I to postmarketingstudier af GARDASIL (et udført i USA og det andet i nordiske lande) blev graviditetsresultaterne blandt forsøgspersoner, der fik GARDASIL under graviditet, evalueret retrospektivt. Blandt de 1.740 graviditeter, der var inkluderet i den amerikanske studiedatabase, var der resultater tilgængelige til at vurdere forekomsten af større fødselsdefekter og spontan abort. Blandt de 499 graviditeter, der var inkluderet i den nordiske studiedatabase, var der resultater tilgængelige til at vurdere forekomsten af større fødselsdefekter.

I begge studier tydede de vurderede resultater ikke på en øget risiko ved administration af GARDASIL under graviditet.

Dyredata

Der blev udført udviklingstoksicitetsstudier på hunrotter. I et studie fik dyrene administreret 0,5 ml af en vaccineformulering indeholdende mellem 1 og 1,5 gange af hver af de 9 HPV-antigentyper 5 og 2 uger før parring og på drægtighedsdag 6. I et andet studie fik dyrene administreret en enkelt human dosis (0,5 ml) GARDASIL 9, 5 og 2 uger før parring, på drægtighedsdag 6 og på laktationsdag 7. Der blev ikke observeret nogen bivirkninger på udviklingen før og efter fravænning. Der var ingen vaccinerelaterede føtale misdannelser eller variationer eller virkninger på hunnernes fertilitet.

8.2 Amning

Risikooversigt

Tilgængelige data er ikke tilstrækkelige til at vurdere virkningerne af GARDASIL 9 på det ammede spædbarn eller på mælkeproduktion/-udskillelse. De udviklingsmæssige og sundhedsmæssige fordele ved amning bør overvejes sammen med moderens kliniske behov for GARDASIL 9 og eventuelle potentielle bivirkninger på det ammede barn fra GARDASIL 9 eller fra den underliggende moderens tilstand. For forebyggende vacciner er den underliggende moderens tilstand modtagelighed for sygdomme, der forebygges af vaccinen.

8.4 Pædiatrisk brug

Sikkerhed og effektivitet er ikke blevet fastslået hos pædiatriske patienter under 9 år.

8.5 Geriatrisk brug

Sikkerheden og effektiviteten af GARDASIL 9 er ikke blevet evalueret i en geriatrisk population, defineret som personer på 65 år og derover.

8.6 Immunkompromitterede personer

Det immunologiske respons på GARDASIL 9 kan være nedsat hos immunkompromitterede personer *[se Lægemiddelinteraktioner (7.1)].*

Machine Translated by Google

11 BESKRIVELSE

GARDASIL 9, human papillomavirus 9-valent vaccine, rekombinant, er en ikke-infektiøs rekombinant 9-valent vaccine fremstillet ud fra de oprensede viruslignende partikler (VLP'er) af det primære kapsid (L1) protein fra HPV-typerne 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 og 58. L1-proteinerne produceres ved separate fermenteringer ved hjælp af rekombinant *Saccharomyces cerevisiae* og samles selv til VLP'er. Fermenteringsprocessen involverer vækst af *S. cerevisiae* på kemisk definerede fermenteringsmedier, som omfatter vitaminer, aminosyrer, mineralsalte og kulhydrater. VLP'erne frigives fra gærcellerne ved celleødelæggelse og oprenses ved en række kemiske og fysiske metoder. De oprensede VLP'er adsorberes på prædannet aluminiumholdigt adjuvans (amorf aluminiumhydroxyphosphatsulfat eller AAHS). Den 9-valente HPV VLP-vaccine er en steril flydende suspension, der fremstilles ved at kombinere de adsorberede VLP'er af hver HPV-type og yderligere mængder af det aluminiumholdige adjuvans og den endelige oprensningsbuffer.

GARDASIL 9 er en steril suspension til intramuskulær administration. Hver dosis på 0,5 ml indeholder cirka 30 mcg HPV type 6 L1-protein, 40 mcg HPV type 11 L1-protein, 60 mcg HPV type 16 L1-protein, 40 mcg HPV type 18 L1-protein, 20 mcg HPV type 31 L1-protein, 20 mcg HPV type 33 L1-protein, 20 mcg HPV type 45 L1-protein, 20 mcg HPV type 52 L1-protein og 20 mcg HPV type 58 L1-protein.

Hver dosis på 0,5 ml af vaccinen indeholder også cirka 500 mcg aluminium (leveret som AAHS), 9,56 mg natriumchlorid, 0,78 mg L-histidin, 50 mcg polysorbat 80, 35 mcg natriumborat, <7 mcg gærprotein og vand til injektionsvæsker. Produktet indeholder ikke konserveringsmidler eller antibiotika.

Efter grundig omrøring er GARDASIL 9 en hvid, uklar væske.

12 KLINISK FARMAKOLOGI

12.1 Virkningsmekanisme

HPV inficerer kun mennesker. Dyrestudier med analoge papillomavirusser hos dyr tyder på, at effekten af L1 VLP-vacciner kan involvere udvikling af humorale immunresponser. Effekten af GARDASIL 9 mod anogenitale sygdomme relateret til vaccinens HPV-typer hos mennesker menes at være medieret af humorale immunresponser induceret af vaccinen, selvom den nøjagtige beskyttelsesmekanisme er ukendt.

13 IKKE-KLINISK TOKSIKOLOGI

13.1 Karcinogenese, mutagenese, nedsat fertilitet

GARDASIL 9 er ikke blevet evalueret for potentialet til at forårsage kræftfremkaldende egenskaber, genotoksicitet eller forringelse af mandlig fertilitet.

14 KLINISKE STUDIER

I disse studier defineres seropositiv som en anti-HPV-titer, der er større end eller lig med den forudspecificerede serostatus-grænseværdi for en given HPV-type. Seronegativ defineres som en anti-HPV-titer, der er lavere end den forudspecificerede serostatus-grænseværdi for en given HPV-type. Serostatus-grænseværdien er antistoftiterniveauet over assayets nedre kvantificeringsgrænse, der pålideligt skelner mellem serumprøver klassificeret efter klinisk sandsynlighed for HPV-infektion og positiv eller negativ status af tidligere versioner af kompetitiv Luminex Immunoassay (cLIA).
De nedre kvantificeringsgrænser og serostatusgrænser for hver af de 9 HPV-vaccinetyper er vist i tabel 5 nedenfor. PCR-positiv er defineret som DNA detekteret for en given HPV-type. PCR-negativ er defineret som DNA ikke detekteret for en given HPV-type. Den nedre detektionsgrænse for de multipleksede HPV PCR-analyser varierede fra 5 til 34 kopier pr. test på tværs af de 9 HPV-vaccinetyper.

Machine Translated by Google

Tabel 5: Kvantificeringsgrænser og serostatusgrænser for GARDASIL 9 for kompetitiv Luminex Immunoassay (cLIA) HPV-typer

HPV-type	cLIA nedre kvantificeringsgrænse (mMU*/ml)	cLIA Serostatus Cutoff (mMU*/ml)
HPV 6	16	30
HPV 11	6	16
HPV 16	12	20
HPV-18	8	24
HPV 31	4	10
HPV 33	4	8
HPV 45	3	8
HPV 52	3	8
HPV 58	4	8

*mMU=milli-Merck-enheder

14.1 Effektivitets- og virkningsdata for GARDASIL

GARDASILs effekt og virkning er relevant for GARDASIL 9, da vaccinerne er fremstillet på lignende måde og indeholder fire af de samme HPV L1 VLP'er.

Personer i alderen 16 til 26 år

GARDASILs effekt blev vurderet i fem AAHS-kontrollerede, dobbeltblindede, randomiserede kliniske forsøg, der evaluerede 24.596 personer i alderen 16 til 26 år (20.541 piger og kvinder og 4.055 drenge og mænd). Resultaterne af disse forsøg er vist i tabel 6 nedenfor.

Tabel 6: Analyse af GARDASILs effekt i PPE*-populationen for HPV-vaccinetyper

Sygdomsendepunkter	GARDASIL		AAHS-kontrol		% Effektivitet (95 % CI)
	N	Antal tilfælde	N	Antal tilfælde	
Piger og kvinder i alderen 16 til 26 år†					
HPV 16- eller 18-relateret CIN 2/3 eller AIS	8493	2	8464	112	98,2 (93,5, 99,8)
HPV 16- eller 18-relateret VIN 2/3	7772	0	7744	10	100,0 (55,5, 100,0)
HPV 16- eller 18-relateret VaIN 2/3	7772	0	7744	9	100,0 (49,5, 100,0)
HPV 6-, 11-, 16- eller 18-relateret CIN (CIN 1, CIN 2/3) eller AIS	7864	9	7865	225	96,0 (92,3, 98,2)
HPV 6-, 11-, 16- eller 18-relateret kønssygdom Vorter	7900	2	7902	193	99,0 (96,2, 99,9)
HPV 6- og 11-relaterede kønsvorter	6932	2	6856	189	99,0 (96,2, 99,9)
Drenge og mænd i alderen 16 til 26 år					
Eksterne genitale læsioner HPV 6-, 11-, 16- eller 18-relaterede					
Eksterne genitale læsioner	1394	3	1404	32	90,6 (70,1, 98,2)
Kondylom PIN	1394	3	1404	28	89,3 (65,3, 97,9)
1/2/3 HPV	1394	0	1404	4	100,0 (-52,1, 100,0)
6-, 11-, 16- eller 18-relateret endepunkt					
AIN 1/2/3 77,5 (39,6, 93,3)	194	5	208	24	
AIN 2/3 74,9 (8,8, 95,4)	194	3	208	13	
AIN 1	194	4	208	16	73,0 (16,3, 93,4)
Kondylomer Acuminatum	194	0	208	6	100,0 (8,2, 100,0)
Ikke-spidsfuld	194	4	208	11	60,4 (-33,5, 90,8)

*PPE-populationen bestod af personer, der modtog alle tre vaccinationer inden for et år efter tilmelding, ikke havde større afvigelser fra studieprotokollen, var naive (PCR-negative og seronegative) over for den/de relevante HPV-type(r) (type 6, 11, 16 og 18) før dosis 1, og som forblev PCR-negative over for den/de relevante HPV-type(r) i en måned efter dosis 3 (måned 7).

†Analyserne af de kombinerede forsøg var prospektivt planlagt og omfattede brugen af lignende kriterier for studieindtræden.

N=Antal personer med mindst ét opfølgningsbesøg efter måned 7

CI=Konfidensinterval

Note 1: Punktestimater og konfidensintervaller er justeret for person-tid for opfølgning.

Note 2: Tabel 6 inkluderer ikke tilfælde forårsaget af HPV-typer, der ikke er dækket af vaccinen.

AAHS = Amorf aluminiumhydroxyphosphatsulfat, CIN = Cervikal intraepitelial neoplasi, VIN = Vulvar intraepitelial neoplasi, VaIN = Vaginal intraepitelial neoplasi, PIN = Penil intraepitelial neoplasi, AIN = Anal intraepitelial neoplasi, AIS = Adenocarcinom *in situ*

Machine Translated by Google

I et forlænget studie med kvinder i alderen 16 til 26 år ved inklusion var den profylaktiske effekt af GARDASIL indtil måned 60 mod generel cervikal og genital sygdom relateret til HPV 6, 11, 16 og 18 100 % (95 % CI: 12,3 %, 100 %) sammenlignet med AAHS-kontrolgruppen.

Et forlænget studie med piger og kvinder i alderen 16 til 23 år anvendte nationale sundhedsregistre i Danmark, Island, Norge og Sverige til at overvåge endepunktstilfælde af HPV 6-, 11-, 16- eller 18-relateret CIN (enhver grad), AIS, livmoderhalskræft, vulvacancer eller vaginalcancer blandt 2.650 piger og kvinder i alderen 16 til 23 år ved inklusion, som blev randomiseret til vaccination med GARDASIL. En interimanalyse af populationen med effektivitet pr. protokol omfattede 1.902 forsøgspersoner, der gennemførte GARDASIL-vaccinationsserien inden for et år, var naive over for den relevante HPV-type indtil 1 måned efter dosis 3, ikke havde nogen protokolbrud og havde opfølgningsdata tilgængelige. Den gennemsnitlige opfølgningstid fra den første vaccinedosis var 6,7 år med et interval på 2,8 til 8,4 år. På tidspunktet for den interimanalyse blev der ikke observeret tilfælde af HPV 6-, 11-, 16- eller 18-relateret CIN (enhver grad), AIS, livmoderhalskræft, vulvacancer eller vaginalcancer over i alt 5.765 personår i risikozonen.

Piger og drenge i alderen 9 til 15 år

Et forlængelsesstudie med 614 piger og 565 drenge i alderen 9 til 15 år ved inklusion, som blev randomiseret til vaccination med GARDASIL, fulgte aktivt forsøgspersoner for endepunktstilfælde af HPV 6-, 11-, 16- eller 18-relateret persisterende infektion, CIN (enhver grad), AIS, VIN, VaIN, livmoderhalskræft, vulvacancer, vaginalcancer og eksterne genitale læsioner fra starten af seksuel aktivitet eller 16-årsalderen og fremefter. En interimanalyse af populationen med effektivitet pr. protokol omfattede 246 piger og 168 drenge, som gennemførte GARDASIL-vaccinationsserien inden for et år, var seronegative over for den relevante HPV-type ved starten af vaccinationsserien og ikke havde påbegyndt seksuel aktivitet før modtagelse af den tredje dosis GARDASIL. Den gennemsnitlige opfølgningstid fra den første vaccinedosis var 7,2 år med et interval på 0,5 til 8,5 år. På tidspunktet for den interimanalyse blev der ikke observeret tilfælde af vedvarende infektion af mindst 12 måneders varighed og ingen tilfælde af HPV 6-, 11-, 16- eller 18-relateret CIN (enhver grad), AIS, VIN, VaIN, livmoderhalskræft, vulvacancer, vaginalcancer eller eksterne genitale læsioner over i alt 1.105 personår i risiko. Der var 4 tilfælde af HPV 6-, 11-, 16- eller 18-relateret vedvarende infektion af mindst 6 måneders varighed, herunder 3 tilfælde relateret til HPV 16 og 1 tilfælde relateret til HPV 6, hvoraf ingen varede i 12 måneder.

Personer i alderen 27 til 45 år

Et klinisk forsøg evaluerede effekten af GARDASIL hos 3.253 kvinder i alderen 27 til 45 år, baseret på et kombineret endepunkt af HPV 6-, 11-, 16- eller 18-relateret persisterende infektion, kønsvorter, vulva- og vaginale dysplastiske læsioner af enhver grad, CIN af enhver grad, AIS og livmoderhalskræft. Disse kvinder blev randomiseret 1:1 til at modtage enten GARDASIL- eller AAHS-kontrol. Det kliniske forsøg blev udført i to faser: et basisstudie og en langvarig studieforlængelse. Populationen med effekt per protokol (PPE) modtog alle tre vaccinationer inden for et år efter tilmelding, havde ingen større afvigelser fra studieprotokollen, var naive (PCR-negative og seronegative) over for den/de relevante HPV-type(r) (type 6, 11, 16 og 18) før dosis 1 og forblev PCR-negative over for den/de relevante HPV-type(r) indtil en måned efter dosis 3 (måned 7).

I basisstudiet (median opfølgningsvarighed på 3,5 år efter dosis 3) var GARDASILs effekt mod den kombinerede incidens af HPV 6-, 11-, 16- og 18-relateret persisterende infektion, kønsvorter, VIN, VaIN, vulvacancer, vaginalcancer, cervikal dysplasi (enhver grad af CIN), AIS og livmoderhalscancer i PPE-populationen 87,7% (95% CI: 75,4%, 94,6%). Effektestimatet for det kombinerede endepunkt blev primært drevet af forebyggelse af persisterende infektion. GARDASILs effekt mod den kombinerede incidens af HPV 6-, 11-, 16- og 18-relaterede kønsvorter eller cervikal dysplasi var 95,0% (95% CI: 68,7%, 99,9%) i PPE-populationen. Selvom der ikke blev påvist statistisk signifikant effekt for GARDASIL i basisstudiet til forebyggelse af cervikal intraepitelial neoplasi grad 2 og 3 (CIN 2/3), adenocarcinom *in situ* (AIS) eller livmoderhalskræft relateret til HPV-type 16 og 18, blev der observeret 1 tilfælde af CIN 2/3 i GARDASIL-gruppen og 5 tilfælde i placebogruppen. CIN 2-tilfældet i GARDASIL-gruppen testede positivt ved PCR for HPV 16 og HPV 51.

I den langsigtede forlængelse af dette studie blev forsøgspersoner fra Colombia (n=600), der var randomiseret til GARDASIL-gruppen i basisstudiet, overvåget for HPV 6-, 11-, 16- og 18-relaterede kønsvorter eller cervikal dysplasi. Den gennemsnitlige opfølgningstid efter dosis 3 var 8,9 år med et interval på 0,1 til 10,1 år over i alt 3.518 personår. I den langsigtede forlængelsesfase blev der ikke observeret tilfælde af HPV 6-, 11-, 16- eller 18-relateret CIN (enhver grad) eller kønsvorter i PPE-populationen.

Machine Translated by Google

GARDASILs effektivitet hos mænd i alderen 27 til 45 år er udledt af effektdata hos kvinder i alderen 27 til 45 år som beskrevet ovenfor og understøttet af immunogenicitetsdata fra et klinisk forsøg, hvor 150 mænd i alderen 27 til 45 år modtog en 3-dosisbehandling med GARDASIL (0, 2, 6 måneder).
En tværgående analyse af immunogenicitetspopulationer per-protokol sammenlignede anti-HPV 6, 11, 16 og 18 GMT'er i måned 7 hos disse 27- til 45-årige mænd (studie A) med GMT'er hos 16- til 26-årige drenge og mænd (studie B), hos hvem GARDASILs effekt var blevet fastslået (se tabel 6). GMT-forholdene (studie A/studie B) for HPV 6, 11, 16 og 18 var henholdsvis 0,82 (95% CI: 0,65, 1,03), 0,79 (95% CI: 0,66, 0,93), 0,91 (95% CI: 0,72, 1,13) og 0,74 (95% CI: 0,59, 0,92).

14.2 Kliniske forsøg med GARDASIL 9

Effektiviteten og/eller immunogeniciteten af 3-dosisregimet med GARDASIL 9 blev vurderet i syv kliniske forsøg. Studie 1 evaluerede effekten af GARDASIL 9 til at forebygge HPV-relateret cervikal, vulva og vaginal sygdom ved brug af GARDASIL som sammenligningsstof.

Effektanalysen af GARDASIL 9 blev evalueret i den per-protocol effektpopulation (PPE) bestående af 16- til 26-årige piger og kvinder, som modtog alle tre vaccinationer inden for et år efter tilmelding, ikke havde større afvigelser fra studieprotokollen og var naive over for den/de relevante HPV-type(r) ved serologi og PCR af cervikovaginale prøver før dosis 1, og som forblev PCR-negative for den/de relevante HPV-type(r) indtil en måned efter dosis 3 (måned 7). Samlet set var cirka 52 % af forsøgspersonerne negative over for alle vaccine-HPV-typer ved både PCR og serologi på dag 1.

Den primære analyse af effekt mod HPV-typerne 31, 33, 45, 52 og 58 er baseret på et kombineret endepunkt af cervikal intraepitelial neoplasi (CIN) 2, CIN 3, adenocarcinom *in situ* (AIS), invasiv cervikal karcinom, vulva intraepitelial neoplasi (VIN) 2/3, vaginal intraepitelial neoplasi (VaIN) 2/3, vulvacancer eller vaginal cancer. Andre evaluerede endepunkter omfatter cervikal, vulva og vaginal sygdom af enhver grad, vedvarende infektion, cytologiske abnormiteter og invasive procedurer. For alle endepunkter blev effekten mod HPV-typerne 31, 33, 45, 52 og 58 i GARDASIL 9 evalueret sammenlignet med GARDASIL.

Effekten af GARDASIL 9 mod anale læsioner forårsaget af HPV-typerne 31, 33, 45, 52 og 58 blev ikke vurderet på grund af lav incidens. Effektiviteten af GARDASIL 9 mod anale læsioner blev udledt ud fra effekten af GARDASIL mod anale læsioner forårsaget af HPV-typerne 6, 11, 16 og 18 hos mænd og antistofresponser fremkaldt af GARDASIL 9 mod de HPV-typer, der er dækket af vaccinen.

Effektiviteten mod sygdom forårsaget af HPV-type 6, 11, 16 og 18 blev vurderet ved at sammenligne geometriske middeltitre (GMT'er) af typespecifikke antistoffer efter vaccination med GARDASIL 9 med dem efter vaccination med GARDASIL (studie 1 og studie 3). Effektiviteten af GARDASIL 9 hos piger og drenge i alderen 9 til 15 år og hos drenge og mænd i alderen 16 til 26 år blev udledt baseret på en sammenligning af typespecifikke antistof-GMT'er med dem hos 16 til 26-årige piger og kvinder efter vaccination med GARDASIL 9. Immunogenicitetsanalyser blev udført i den per-protokol immunogenicitetspopulation (PPI) bestående af personer, der modtog alle tre vaccinationer inden for foruddefinerede dagintervaller, ikke havde større afvigelser fra studieprotokollen, opfyldte det foruddefinerede daginterval for serumindsamling til vurdering af antistofrespons og var naive [PCR-negative (hos piger og kvinder i alderen 16 til 26 år; Studie 1 og 2) og seronegative (Studie 1, 2, 3, 5, 7 og 8)] for den/de relevante HPV-type(r) før dosis 1 og blandt 16 til 26-årige piger og kvinder (Studie 1 og 2), der forblev PCR-negative for den/de relevante HPV-type(r) før dosis 1 og blandt 16 til 26-årige piger og kvinder (Studie 1 og 2), der forblev PCR-negative for den/de relevante. HPV-type(r) til og med måned 7. Foruddefinerede dagintervaller for vaccinationer var relative til dag 1 (dosis 1). For 3-dosis-skemaet var dosis 2 efter 2 måneder (± 3 uger) og dosis 3 efter 6 måneder (± 4 uger). For 2-dosis-skemaet var dosis 2 efter 6 eller 12 måneder (± 4 uger). Det foruddefinerede daginterval for serumindsamling til vurdering af antistofrespons var 21 til 49 dage efter den sidste dosis.

Studie 1 evaluerede immunogeniciteten af GARDASIL 9 og dets effekt til at forebygge infektion og sygdom forårsaget af HPV-typerne 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 og 58 hos piger og kvinder i alderen 16 til 26 år. Studie 2
evaluerede immunogeniciteten af GARDASIL 9 hos piger og drenge i alderen 9 til 15 år og kvinder i alderen 16 til 26 år. Studie 3 evaluerede immunogeniciteten af GARDASIL 9 sammenlignet med GARDASIL hos piger i alderen 9 til 15 år. Studie 4 evaluerede administration af GARDASIL 9 til piger og kvinder i alderen 12 til 26 år, der tidligere var blevet vaccineret med GARDASIL. Studie 5 evaluerede GARDASIL 9
samtidig administreret med Menactra og Adacel til piger og drenge i alderen 11 til 15 år.
Tilsammen evaluerede disse fem kliniske forsøg 12.233 personer, der modtog GARDASIL 9 (8.048 piger og kvinder i alderen 16 til 26 år ved inklusion med en gennemsnitsalder på 21,8 år; 2.927 piger i alderen 9 til 15 år ved inklusion med en gennemsnitsalder på 11,9 år; og 1.258 drenge i alderen 9 til 15 år ved inklusion med en gennemsnitsalder på 11,9 år). Studie 7 evaluerede immunogeniciteten af GARDASIL 9 hos drenge og

Machine Translated by Google

mænd, herunder 1.106, der selv identificerede sig som heteroseksuelle mænd (HM) og 313, der selv identificerede sig som mænd, der havde sex med mænd (MSM), i alderen 16 til 26 år ved indskrivning (gennemsnitsalder henholdsvis 20,8 år og 22,2 år) og 1.101 piger og kvinder i alderen 16 til 26 år ved indskrivning (gennemsnitsalder 21,3 år). Studie 9 evaluerede immunogeniciteten af GARDASIL 9 hos 640 kvinder i alderen 27 til 45 år og 570 piger og kvinder i alderen 16 til 26 år (gennemsnitsalder henholdsvis 35,8 år og 21,6 år).

Racefordelingen af de 16- til 26-årige piger og kvinder i de kliniske forsøg var som følger: 56,8 % hvide; 25,2 % andet; 14,1 % asiatisk; og 3,9 % sorte. Racefordelingen af de 9- til 15-årige piger i de kliniske forsøg var som følger: 60,3 % hvide; 19,3 % andet; 13,5 % asiatisk; og 7,0 % sorte. Racefordelingen af de 9- til 15-årige drenge i de kliniske forsøg var som følger: 46,6 % hvide; 34,3 % andet; 13,3 % asiatisk; og 5,9 % sorte. Racefordelingen af de 16- til 26-årige drenge og mænd i de kliniske forsøg var som følger: 62,1 % hvide; 22,6 % andet; 9,8 % asiatisk; og 5,5 % sorte.

I studie 9 var racefordelingen af kvinder i alderen 27 til 45 år som følger: 97,7 % hvide, 1,6 % asiatiske, 0,3 % andre eller multiraciale og 0,5 % sorte. Racefordelingen af piger og kvinder i alderen 16 til 26 år i dette studie var som følger: 94,6 % hvide, 3,0 % asiatiske, 1,6 % andre eller multiraciale og 0,9 % sorte.

Et klinisk forsøg (studie 8) vurderede 2-dosisbehandlingen med GARDASIL 9. Studie 8 evaluerede immunogeniciteten af 2 doser GARDASIL 9 hos piger og drenge i alderen 9 til 14 år og 3 doser GARDASIL 9 hos piger i alderen 9 til 14 år og kvinder i alderen 16 til 26 år; (N = 1.518; 753 piger; 451 drenge og 314 kvinder). Gennemsnitsalderen for piger og drenge i alderen 9 til 14 år var 11,5 år; gennemsnitsalderen for piger og kvinder i alderen 16 til 26 år var 21,0 år. I studie 8 var racefordelingen som følger: 61,1 % hvide; 16,3 % asiatiske; 13,3 % andre; og 8,9 % sorte.

14.3 Effektivitet – HPV-typerne 31, 33, 45, 52 og 58 hos piger og kvinder i alderen 16 til 26 år

Studier, der understøtter effekten af GARDASIL 9 mod HPV-typerne 31, 33, 45, 52 og 58

Effekten af GARDASIL 9 hos piger og kvinder i alderen 16 til 26 år blev vurderet i et aktivt, komparatorkontrolleret, dobbeltblindet, randomiseret klinisk forsøg (Studie 1), der omfattede i alt 14.204 kvinder (GARDASIL 9 = 7.099; GARDASIL = 7.105), som blev inkluderet og vaccineret uden forudgående screening for tilstedeværelsen af HPV-infektion. Forsøgspersonerne blev fulgt op med en median varighed på 40 måneder.
(interval 0 til 64 måneder) efter den sidste vaccination.

Den primære effektvurdering blev udført i PPE-populationen baseret på et sammensat klinisk endepunkt af HPV 31-, 33-, 45-, 52- og 58-relateret livmoderhalskræft, vulvakræft, vaginalkræft, CIN 2/3 eller AIS, VIN 2/3 og VaIN 2/3. Effekten blev yderligere evalueret med de kliniske endepunkter af HPV 31-, 33-, 45-, 52- og 58-relateret CIN 1, vulva- og vaginalsygdom af enhver grad og vedvarende infektion. Derudover evaluerede studiet også virkningen af GARDASIL 9 på forekomsten af HPV 31-, 33-, 45-, 52- og 58-relaterede unormale Papanicolaou (Pap)-test, cervikal og ekstern genital biopsi og definitiv behandling [inklusive loop-elektrokirurgisk excisionsprocedure (LEEP) og konisering]. Effekten for alle endepunkter blev målt startende efter besøget i måned 7.

GARDASIL 9 forebyggede HPV 31-, 33-, 45-, 52- og 58-relateret vedvarende infektion og sygdom og reducerede også forekomsten af HPV 31-, 33-, 45-, 52- og 58-relaterede Pap-testabnormiteter, biopsi af cervikal og ydre genitalorganer samt definitiv behandling (Tabel 7).

Machine Translated by Google

Tabel 7: Analyse af GARDASIL 9's effekt mod HPV-typerne 31, 33, 45, 52 og 58 i PPE*-populationen af 16- til 26-årige piger og kvinder (studie 1)

Sygdommens endepunkt	GARDASIL 9 N† =7099		GARDASIL N† =7105		GARDASIL 9 Effektivitet % (95% KI)
	n‡	Antal tilfælde	n‡	Antal tilfælde	
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-relateret CIN 2/3, AIS, Cervikal Kræft, VIN 2/3, VaIN 2/3, Vulvakræft og Vaginalkræft Kræft	6016	1	6017	30	96,7 (80,9, 99,8)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-relateret CIN 1	5948	1	5943	69	98,6 (92,4, 99,9)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-relateret CIN 2/3 eller AIS	5948	1	5943	27	96,3 (79,5, 99,8)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-relateret vulva eller vaginal Sygdom	6009	1	6012	16	93,8 (61,5, 99,7)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-relateret vedvarende infektion ÿ6 Måneder§	5939	26	5953	642	96,2 (94,4, 97,5)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-relateret vedvarende infektion ÿ12 Måneder¶	5939	15	5953	375	96,1 (93,7, 97,9)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-relateret ASC-US HR-HPV Positiv eller dårligere Pap# -abnormalitet	5881	35	5882	462	92,6 (89,7, 94,8)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-relateret biopsi	6016	7	6017	222	96,9 (93,6, 98,6)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-relateret Definitiv TerapiÞ	6012	4	6014	32	87,5 (65,7, 96,0)

*PPE-populationen bestod af personer, der modtog alle tre vaccinationer inden for et år efter tilmelding, ikke havde større afvigelser fra studieprotokollen, var naive (PCR-negative og seronegative) over for den/de relevante HPV-type(r) (type 31, 33, 45, 52 og 58) før dosis 1, og som forblev PCR-negative over for den/de relevante HPV-type(r) i en måned efter dosis 3 (måned 7); data fra studie 1 (NCT00543543). † N=Antal personer randomiseret til den respektive vaccinationsgruppe, der modtog mindst
én injektion
‡ n=Antal personer, der bidrager til analysen
§ Vedvarende infektion påvist i prøver fra to eller flere på hinanden følgende besøg med mindst seks måneders mellemrum
¶ Vedvarende infektion påvist i prøver fra to eller flere på hinanden følgende besøg over 12 måneder eller længere
# Papanicolaou-testen
ÞInklusive loop-elektrokirurgisk excisionsprocedure (LEEP) og konisering
CI=Konfidensinterval
CIN = Cervikal intraepitelial neoplasi, VIN = Vulva intraepitelial neoplasi, VaIN = Vaginal intraepitelial neoplasi
AIS=Adenocarcinom *in situ,* ASC-US=Atypiske pladeceller af ubestemt betydning
HR = Høj risiko

14.4 Langtidsopfølgning af personer vaccineret med GARDASIL 9

I et forlænget studie af personer i studie 2 blev 971 piger og 301 drenge i alderen 9 til 15 år ved inklusion, som modtog en 3-dosisbehandling med GARDASIL 9, aktivt fulgt fra 16-årsalderen og fremefter for endepunktstilfælde af HPV 6-, 11-, 16-, 18-, 31-, 33-, 45-, 52- og 58-relateret persisterende infektion og sygdom. For piger omfattede de vurderede sygdomsendepunkter HPV 6-, 11-, 16-, 18-, 31-, 33-, 45-, 52- og 58-relateret CIN (alle grader), AIS, VIN, VaIN, eksterne kønsvorter, livmoderhalskræft, vulvacancer og vaginalcancer. For drenge omfattede de vurderede sygdomsendepunkter HPV 6-, 11-, 16-, 18-, 31-, 33-, 45-, 52- og 58-relateret PIN, eksterne kønsvorter, peniskræft, perinealcancer og perinealcancer.

Analysen af populationen per protokol omfattede 872 piger og 262 drenge, der gennemførte GARDASIL 9-vaccinationsserien inden for et år, var seronegative over for den relevante HPV-type ved vaccinationsseriens start og ikke havde påbegyndt seksuel aktivitet før modtagelse af den tredje dosis GARDASIL 9. Den gennemsnitlige opfølgningstid fra den sidste vaccinedosis var 10,0 år med et interval på 3,0 til 11,0 år for piger i alderen 9 til 15 år og 9,9 år med et interval på 3,0 til 10,6 år for drenge i alderen 9 til 15 år.

Hos piger blev der ikke observeret tilfælde af HPV 6-, 11-, 16-, 18-, 31-, 33-, 45-, 52- og 58-relaterede CIN 2/3, AIS, VIN, VaIN, eksterne kønsvorter, livmoderhalskræft, vulvakræft eller vaginalkræft i alt 4.576,1 tilfælde. personår i risiko. Der blev observeret ét tilfælde af CIN1, der testede positiv for HPV 16, 39 og 59 ved PCR. Hos drenge blev der ikke observeret tilfælde af HPV 6-, 11-, 16-, 18-, 31-, 33-, 45-, 52- og 58-relateret PIN, eksterne kønsvorter, peniskræft, perinealkræft eller perianal kræft over i alt 1.278,6 personår i risikozonen.

Incidensraterne for HPV-relaterede persisterende infektioner af mindst 6 måneders varighed hos piger og drenge observeret under studiet var henholdsvis 52,4 (95 % CI: 33,6, 78,0) og 54,6 (95 % CI: 21,9, 112,4) tilfælde pr. 10.000 personår og inden for det rapporterede interval for incidensrater hos vaccinerede.

Machine Translated by Google

kohorter af lignende alder baseret på resultater fra tidligere effektstudier af GARDASIL 9 (som var 36,6 og 21,5 pr. 10.000 personår for HPV 6-, 11-, 16- og 18-relaterede og HPV 31-, 33-, 45-, 52- og 58-) relaterede persisterende infektioner hos kvinder i studie 1) og GARDASIL (som var 30 og 59 pr. 10.000 personår for HPV 6-, 11-, 16- og 18-relaterede persisterende infektioner i GARDASIL-studier hos henholdsvis kvinder og mænd).

14.5 Effektivitet i forebyggelsen af HPV-relateret orofaryngeal og anden hoved- og halskræft

Effektiviteten af GARDASIL 9 mod oropharyngeal og andre kræftformer i hoved og hals forårsaget af HPV-typerne 16, 18, 31, 33, 45, 52 og 58 er baseret på effektiviteten af GARDASIL og GARDASIL 9 til at forebygge anogenital sygdom forårsaget af HPV-typer, der er dækket af vaccinen *[se Kliniske studier (14.1, 14.2, 14.3)].*

14.6 Immunogenicitet af et 3-dosisregime

Den minimale anti-HPV-titer, der giver beskyttende effekt, er ikke blevet fastlagt.

Typespecifikke immunoassays (dvs. cLIA) med typespecifikke standarder blev anvendt til at vurdere immunogenicitet for hver HPV-vaccinetype. Disse assays målte antistoffer mod neutraliserende epitoper for hver HPV-type. Skalaerne for disse assays er unikke for hver HPV-type; derfor er sammenligninger på tværs af typer og med andre assays ikke passende. Immunogenicitet blev målt ved (1) procentdelen af individer, der var seropositive for antistoffer mod den relevante HPV-vaccinetype, og (2) den geometriske middeltiter (GMT).

Studier, der understøtter effektiviteten af GARDASIL 9 mod HPV-typerne 6, 11, 16 og 18

Effektiviteten af GARDASIL 9 mod vedvarende infektion og sygdom relateret til HPV-type 6, 11, 16 eller 18 blev udledt fra non-inferioritetssammenligninger i studie 1 (16- til 26-årige piger og kvinder) og studie 3 (9- til 15-årige piger) af GMT'er efter vaccination med GARDASIL 9 med dem efter vaccination med GARDASIL. Et lavt antal tilfælde af effektmål relateret til HPV-type 6, 11, 16 og 18 i begge vaccinationsgrupper udelukkede en meningsfuld vurdering af effekt ved hjælp af sygdomsendepunkter forbundet med disse HPV-typer. De primære analyser blev udført i populationen per-protokol, som omfattede forsøgspersoner, der modtog alle tre vaccinationer inden for et år efter tilmelding, ikke havde større afvigelser fra studieprotokollen og var HPV-naive. HPV-naive individer blev defineret som seronegative over for den/de relevante HPV-type(r) før dosis 1 og blandt kvindelige forsøgspersoner i alderen 16 til 26 år i studie 1. PCR-negative over for den/de relevante HPV-type(r) i cervikovaginale prøver før dosis 1 til og med måned 7.

Anti-HPV 6, 11, 16 og 18 GMT'er ved måned 7 for GARDASIL 9 blandt piger i alderen 9 til 15 år og unge kvinder i alderen 16 til 26 år var ikke ringere end dem i de tilsvarende populationer for GARDASIL (Tabel 8). Mindst 99,7 % af de personer, der blev inkluderet i analyserne for hver HPV-type, blev seropositive ved måned 7.

Machine Translated by Google

Tabel 8: Sammenligning af immunresponser (baseret på cLIA) mellem GARDASIL 9 og GARDASIL for HPV-typer 6, 11, 16 og 18 i PPI*-populationen af 9- til 26-årige piger og kvinder (studie 1 og 3)

Befolkning	GARDASIL 9		GARDASIL		GARDASIL 9/ GARDASIL	
	N† (n‡)	GMT mMU§/ ml	N† (n‡)	GMT mMU§/ ml	GMT Forhold	(95% CI)¶
Anti-HPV 6						
9- til 15-årige piger	300 (273)	1679,4	300 (261)	1565,9	1,07	(0,93, 1,23)
Piger og kvinder i alderen 16 til 26 år	6792 (3993)	893,1	6795 (3975)	875,2	1,02	(0,99, 1,06)
Anti-HPV 11						
9- til 15-årige piger	300 (273)	1315,6	300 (261)	1417,3	0,93	(0,80, 1,08)
Piger og kvinder i alderen 16 til 26 år	6792 (3995)	666,3	6795 (3982)	830,0	0,80	(0,77, 0,83)
Anti-HPV 16						
9- til 15-årige piger	300 (276)	6739,5	300 (270)	6887,4	0,97	(0,85, 1,11)
Piger og kvinder i alderen 16 til 26 år	6792 (4032)	3131,1	6795 (4062)	3156,6	0,99	(0,96, 1,03)
Anti-HPV 18						
9- til 15-årige 300 piger	(276)	1956.6	300 (269)	1795,6	1,08	(0,91, 1,29)
16- til 26-årig 6792 piger og kvinder	(4539)	804.6	6795 (4541)	678,7	1.19	(1,14, 1,23)

*PPI-populationen bestod af personer, der modtog alle tre vaccinationer inden for foruddefinerede dagintervaller, ikke havde større afvigelser fra studieprotokollen, opfyldte foruddefinerede kriterier for intervallet mellem besøget i måned 6 og måned 7, var naive (PCR-negative [blandt piger og kvinder i alderen 16 til 26 år] og seronegative) over for den/de relevante HPV-type(r) (type 6, 11, 16 og 18) før dosis 1, og blandt piger og kvinder i alderen 16 til 26 år forblev PCR-negative over for den/de relevante HPV-type(r) indtil en måned efter dosis 3 (måned 7). Dataene for piger og kvinder i alderen 16 til 26 år er fra studie 1 (NCT00543543), og dataene for piger i alderen 9 til 15 år er fra studie 3 (NCT01304498). † N=Antal personer randomiseret til den respektive vaccinationsgruppe, som modtog mindst én injektion ‡ n=Antal personer, der bidrog til analysen

§ mMU = milli-Merck-enheder

¶ Påvisning af non-inferioritet krævede, at den nedre grænse for 95% CI for GMT-forholdet var større end 0,67
CI=Konfidensinterval

GMT=Geometrisk middeltiter

cLIA = kompetitiv Luminex Immunoassay

Undersøgelse, der understøtter effektiviteten af GARDASIL 9 mod HPV-vaccinetyper hos 9- til 15-årige piger og drenge

Effektiviteten af GARDASIL 9 mod vedvarende infektion og sygdom relateret til vaccine-HPV-typer hos 9- til 15-årige piger og drenge blev udledt fra en non-inferioritetssammenligning udført i PPI-populationen i studie 2 af GMT'er efter vaccination med GARDASIL 9 blandt 9- til 15-årige piger og drenge med dem blandt 16- til 26-årige piger og kvinder. Anti-HPV-GMT'er ved måned 7 blandt 9- til 15-årige piger og drenge var non-inferiore end anti-HPV-GMT'er blandt 16- til 26-årige piger og kvinder (tabel 9).

Tabel 9: Sammenligning af immunresponser (baseret på cLIA) mellem PPI*-populationerne af 16- til 26-årige Piger og kvinder, 9- til 15-årige piger og 9- til 15-årige drenge for alle GARDASIL 9-vaccine HPV-typer

(Undersøgelse 2)

Befolkning	N†	n‡	GMT mMU§ /ml	GMT-forhold i forhold til 16- gennem 26-årige piger og kvinder (95% CI)¶
Anti-HPV 6				
Piger i alderen 9 til 15 år, drenge i	630	503	1703,1	1,89 (1,68, 2,12)
alderen 9 til 15 år, piger og kvinder i	641	537	2083,4	2,31 (2,06, 2,60)
alderen 16 til 26 år	463	328	900,8	1
Anti-HPV 11				
Piger i alderen 9 til 15 år, drenge i	630	503	1291,5	1,83 (1,63, 2,05)
alderen 9 til 15 år, piger og kvinder i	641	537	1486,3	2,10 (1,88, 2,36)
alderen 16 til 26 år	463	332	706,6	1

Machine Translated by Google

Befolkning	N†	n‡	GMT mMU§ /ml	GMT-forhold i forhold til 16- gennem 26-årige piger og kvinder (95% CI)¶
Anti-HPV 16				
Piger fra 9 til 15 år Drenge fra 9 til	630	513	6933,9	1,97 (1,75, 2,21)
15 år Piger fra 16 til 26 år	641	546	8683,0	2,46 (2,20, 2,76)
og kvinder	463	329	3522,6	1
Anti-HPV 18				
Piger fra 9 til 15 år Drenge fra 9 til	630	516	2148,3	2,43 (2,12, 2,79)
15 år Piger fra 16 til 26 år	641	544	2855,4	3,23 (2,83, 3,70)
og kvinder	463	345	882,7	1
Anti-HPV 31				
Piger fra 9 til 15 år Drenge fra 9 til	630	506	1894,7	2,51 (2,21, 2,86)
15 år Piger fra 16 til 26 år	641	543	2255,3	2,99 (2,63, 3,40)
og kvinder	463	340	753,9	1
Anti-HPV 33				
Piger i alderen 9 til 15 år, drenge i	630	518	985,8	2,11 (1,88, 2,37)
alderen 9 til 15 år, piger og kvinder i	641	544	1207,4	2,59 (2,31, 2,90)
alderen 16 til 26 år	463	354	466,8	1
Anti-HPV 45				
Piger i alderen 9 til 15 år, drenge i	630	518	707,7	2,60 (2,25, 3,00)
alderen 9 til 15 år, piger og kvinder i	641	547	912.1	3,35 (2,90, 3,87)
alderen 16 til 26 år	463	368	272,2	1
Anti-HPV 52				
Piger i alderen 9 til 15 år, drenge i	630	517	962,2	2,21 (1,96, 2,49)
alderen 9 til 15 år, piger og kvinder i	641	545	1055,5	2,52 (2,22, 2,84)
alderen 16 til 26 år	463	337	419,6	1
Anti-HPV 58				
Piger fra 9 til 15 år Drenge fra 9 til	630	516	1288,0	2,18 (1,94, 2,46)
15 år Piger fra 16 til 26 år	641	544	1593,3	2,70 (2,40, 3,03)
og kvinder	463	332	590,5	1

*PPI-populationen bestod af personer, der modtog alle tre vaccinationer inden for foruddefinerede dagintervaller, ikke havde større afvigelser fra studieprotokollen, opfyldte foruddefinerede kriterier for intervallet mellem besøget i måned 6 og måned 7, var naive (PCR-negative [blandt 16- til 26-årige piger og kvinder] og seronegative) over for den/de relevante HPV-type(r) før dosis 1, og blandt 16- til 26-årige piger og kvinder forblev PCR-negative over for de relevante HPV-typer indtil en måned efter dosis 3 (måned 7). Dataene er fra studie 2 (NCT00943722). † N = Antal personer randomiseret til den respektive vaccinationsgruppe, der modtog mindst én injektion.

‡ n=Antal personer, der bidrager til analysen
§ mMU = milli-Merck-enheder
¶ Påvisning af non-inferioritet krævede, at den nedre grænse for 95% CI for GMT-forholdet var større end 0,67
cLIA = kompetitiv Luminex Immunoassay
CI=Konfidensinterval
GMT=Geometrisk middeltiter

Undersøgelse, der understøtter effektiviteten af GARDASIL 9 mod HPV-vaccinetyper hos drenge og mænd i alderen 16 til 26 år

Effektiviteten af GARDASIL 9 mod vedvarende infektion og sygdom relateret til vaccinens HPV-typer hos 16- til 26-årige drenge og mænd blev udledt fra en non-inferioritetssammenligning udført i PPI-populationen i studie 7 af GMT'er efter vaccination med GARDASIL 9 blandt 16- til 26-årige HM med dem blandt 16- til 26-årige piger og kvinder. Anti-HPV-GMT'er ved måned 7 blandt 16- til 26-årige HM var non-inferiore i forhold til anti-HPV-GMT'er blandt 16- til 26-årige piger og kvinder (tabel 10). Studie 7 inkluderede også 313 16- til 26-årige HIV-negative MSM. Ved måned 7 varierede anti-HPV-GMT-forholdene for MSM i forhold til HM fra 0,6 til 0,8, afhængigt af HPV-typen. GMT-forholdene for MSM i forhold til HM var generelt de samme som tidligere observeret i kliniske forsøg med GARDASIL.

Machine Translated by Google

Tabel 10: Sammenligning af immunresponser (baseret på cLIA) mellem PPI*-populationerne af 16- til 26-årige Piger og kvinder samt 16- til 26-årige drenge og mænd, der selv identificerer sig som heteroseksuelle (HM) for alle GARDASIL 9 HPV-vaccinetyper (studie 7)

Befolkning	**N†**	**n‡**	**GMT mMU§ /ml**	**GMT-forhold i forhold til piger og kvinder i alderen 16 til 26 år (95% CI)¶**
Anti-HPV 6				
16- til 26-årige HM 16- til 26-årige	1103	847	782,0	1,11 (1,02, 1,21)
piger og kvinder	1099	708	703,9	1
Anti-HPV 11				
16- til 26-årige HM 16- til 26-årige	1103	851	616,7	1,09 (1,00, 1,19)
piger og kvinder	1099	712	564,9	1
Anti-HPV 16				
16- til 26-årige HM 16- til 26-årige	1103	899	3346,0	1,20 (1,10, 1,30)
piger og kvinder **Anti-HPV 18**	1099	781	2788,3	1
16- til 26-årige HM 16- til 26-årige	1103	906	808,2	1,19 (1,08, 1,31)
piger og kvinder **Anti-HPV 31**	1099	831	679,8	1
16- til 26-årige HM 16- til 26-årige	1103	908	708,5	1,24 (1,13, 1,37)
piger og kvinder **Anti-HPV 33**	1099	826	570,1	1
16- til 26-årige HM 16- til 26-årige	1103	901	384,8	1,19 (1,10, 1,30)
piger og kvinder **Anti-HPV 45**	1099	853	322,0	1
16- til 26-årige HM 16- til 26-årige	1103	909	235,6	1,27 (1,14, 1,41)
piger og kvinder **Anti-HPV 52**	1099	871	185,7	1
16- til 26-årige HM 16- til 26-årige	1103	907	386,8	1,15 (1,05, 1,26)
piger og kvinder **Anti-HPV 58**	1099	849	335,2	1
16- til 26-årige HM 16- til 26-årige	1103	897	509,8	1,25 (1,14, 1,36)
piger og kvinder *PPI-populationen bestod af	1099	839	409,3	1

personer, der modtog alle tre vaccinationer inden for foruddefinerede dagintervaller, ikke havde større afvigelser fra studieprotokollen, opfyldte foruddefinerede kriterier for intervallet mellem besøget i måned 6 og måned 7, og var seronegative over for den/de relevante HPV-type(r) (type 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 og 58) før dosis 1. Dataene er fra studie 7 (NCT01651949).

† Antal personer randomiseret til den respektive vaccinationsgruppe, der modtog mindst én injektion ‡ Antal personer, der bidrog til analysen
§ mMU = milli-Merck-enheder
¶ Påvisning af non-inferioritet krævede, at den nedre grænse for 95% CI for GMT-forholdet var større end 0,67
cLIA = kompetitiv Luminex Immunoassay
CI=Konfidensinterval
GMT=Geometrisk middeltiter

Undersøgelse, der understøtter effektiviteten af GARDASIL 9 mod HPV-vaccinetyper hos kvinder i alderen 27 til 45 år

Effektiviteten af GARDASIL 9 mod vedvarende infektion og sygdom relateret til vaccine-HPV-typer hos kvinder i alderen 27 til 45 år blev understøttet af immunobroforbindelser udført i PPI-populationen i studie 9. I studie 9 blev GMT-forholdene for anti-HPV-responser ved måned 7 blandt kvinder i alderen 27 til 45 år
år gamle kvinder i forhold til anti-HPV-responser blandt 16- til 26-årige piger og kvinder opfyldte succeskriterierne for at have den nedre grænse for 95% CI for GMT-forholdene større end 0,50 for HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52 og 58 (Tabel 11).

Machine Translated by Google

Tabel 11: Sammenligning af immunresponser (baseret på cLIA) mellem PPI*-populationerne af 27- til 45-årige Kvinder og 16- til 26-årige piger og kvinder for GARDASIL 9-vaccine HPV-typer (studie 9)

Befolkning	N†	n‡	GMT mMU§ /ml	GMT-forhold i forhold til piger og kvinder i alderen 16 til 26 år (95% CI)¶
Anti-HPV 6				
Kvinder i alderen 27 til 45 år, piger og	640	448	638,4	ND#
kvinder i alderen 16 til 26 år	570	421	787,8	ND#
Anti-HPV 11				
Kvinder i alderen 27 til 45 år, piger og	640	448	453,5	ND#
kvinder i alderen 16 til 26 år	570	421	598,7	ND#
Anti-HPV 16				
Kvinder i alderen 27 til 45 år, piger og	640	448	2.147,5	0,70 (0,63, 0,77)
kvinder i alderen 16 til 26 år	570	436	3.075,8	1
Anti-HPV 18				
Kvinder i alderen 27 til 45 år, piger og	640	471	532,1	0,71 (0,64, 0,80)
kvinder i alderen 16 til 26 år	570	421	744,5	1
Anti-HPV 31				
Kvinder i alderen 27 til 45 år, piger og	640	488	395,7	0,66 (0,60, 0,74)
kvinder i alderen 16 til 26 år	570	447	596,1	1
Anti-HPV 33				
Kvinder i alderen 27 til 45 år, piger og	640	493	259,0	0,73 (0,67, 0,80)
kvinder i alderen 16 til 26 år	570	457	354,5	1
Anti-HPV 45				
Kvinder i alderen 27 til 45 år, piger og	640	515	145,6	0,68 (0,60, 0,76)
kvinder i alderen 16 til 26 år	570	470	214,9	1
Anti-HPV 52				
Kvinder i alderen 27 til 45 år, piger og	640	496	244,7	0,71 (0,64, 0,78)
kvinder i alderen 16 til 26 år	570	456	346,5	1
Anti-HPV 58				
Kvinder i alderen 27 til 45 år, piger og	640	478	296,4	0,69 (0,63, 0,76)
kvinder i alderen 16 til 26 år. *PPI-populationen	570	451	428,0	1

bestod af personer, der modtog alle 3 vaccinationer inden for foruddefinerede dagintervaller, ikke havde større afvigelser fra studieprotokollen, opfyldte foruddefinerede kriterier for intervallet mellem besøget i måned 6 og måned 7, og var seronegative over for den/de relevante HPV-type(r) (type 16, 18, 31, 33, 45, 52 og 58) før dosis 1. Dataene er fra studie 9 (NCT03158220).

† Antal personer randomiseret til den respektive vaccinationsgruppe, der modtog mindst 1 injektion
‡ Antal personer, der bidrager til analysen
§ mMU = milli-Merck-enheder

¶ Immunobridging krævede, at den nedre grænse for 95% CI for GMT-forholdet var større end 0,50
# ND = Ikke bestemt. GMT-forhold blev ikke beregnet, fordi immunobrosammenligning ikke var specificeret i studieprotokollen for HPV-type 6 og 11.

cLIA=Kompetitiv Luminex Immunoassay
CI=Konfidensinterval
GMT=Geometriske middeltitre

Immunrespons på GARDASIL 9 på tværs af alle kliniske forsøg

På tværs af alle kliniske forsøg blev mindst 99,2 % af de personer, der blev inkluderet i analyserne for hver af de ni HPV-vaccinetyper, seropositive inden måned 7. Anti-HPV-GMT'er ved måned 7 blandt 9- til 15-årige piger og drenge og 16- til 26-årige drenge og mænd var sammenlignelige med anti-HPV-responser blandt 16- til 26-årige piger og kvinder i den kombinerede database over immunogenicitetsstudier for GARDASIL 9.

Vedvarende immunrespons på GARDASIL 9

I et forlænget studie af personer i studie 2, blandt piger og drenge i alderen 9 til 15 år ved inklusion (interval på 494 til 525 forsøgspersoner med evaluerbare data på tværs af HPV-typer) og fulgt i 10 år efter dosis 3, var anti-HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 og 58 GMT'er målt ved cLIA reduceret sammenlignet med tilsvarende værdier en måned efter dosis 3. Andelen af seropositive forsøgspersoner varierede fra 99,6 % til 100 % en måned efter dosis 3 og fra 81,3 % til 97,7 % 10 år efter dosis 3, afhængigt af HPV-typen.

Machine Translated by Google

Administration af GARDASIL 9 til personer, der tidligere er vaccineret med GARDASIL

Studie 4 evaluerede immunogeniciteten af 3 doser GARDASIL 9 hos 921 piger og kvinder (12 til 26 år), der tidligere var blevet vaccineret med 3 doser GARDASIL. Før deltagelse i studiet havde over 99 % af forsøgspersonerne modtaget tre injektioner af GARDASIL inden for en periode på et år. Tidsintervallet mellem den sidste injektion af GARDASIL og den første injektion af GARDASIL 9 varierede fra cirka 12 til 36 måneder.

Seropositiviteten over for HPV-typerne 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 og 58 i populationen i henhold til protokol varierede fra 98,3 til 100 % inden måned 7 hos personer, der modtog GARDASIL 9. Anti-HPV 31, 33, 45, 52 og 58 GMT'erne for den population, der tidligere var vaccineret med GARDASIL, var 25-63 % af GMT'erne i de samlede populationer fra studierne 1, 2, 3 og 5, som ikke tidligere havde modtaget GARDASIL, selvom den kliniske relevans af disse forskelle er ukendt. Effekten af GARDASIL 9 til forebyggelse af infektion og sygdom relateret til HPV-typerne 31, 33, 45, 52 og 58 hos personer, der tidligere er vaccineret med GARDASIL, er ikke blevet vurderet.

Samtidig brug af hormonelle præventionsmidler

Blandt 7.269 kvindelige modtagere af GARDASIL 9 (16 til 26 år) brugte 60,2% hormonelle præventionsmidler i vaccinationsperioden i kliniske studier 1 og 2. Brug af hormonelle præventionsmidler syntes ikke at påvirke typen af specifikke immunresponser på GARDASIL 9.

14.7 Immunrespons på GARDASIL 9 ved brug af et 2-dosisregime hos personer i alderen 9 til 14 år af alder

Effektiviteten af GARDASIL 9 mod vedvarende infektion og sygdom relateret til vaccine-HPV-typer hos 9- til 14-årige piger og drenge, der modtog en 2-dosisbehandling, blev udledt fra en non-inferioritetssammenligning udført i PPI-populationen i studie 8 af GMT'er efter vaccination med GARDASIL 9 blandt 9- til 14-årige piger og drenge, der modtog en 2-dosisbehandling (ved 0, 6 måneder eller 0, 12 måneder) med dem blandt 16- til 26-årige piger og kvinder, der modtog en 3-dosisbehandling (ved 0, 2, 6 måneder). Anti-HPV GMT'er en måned efter den sidste dosis blandt 9- til 14-årige piger og drenge, der modtog 2 doser GARDASIL 9, var non-inferior i forhold til anti-HPV GMT'er blandt 16- til 26-årige piger og kvinder, der modtog 3 doser GARDASIL 9 (Tabel 12).

En måned efter den sidste dosis i det tildelte regime, mellem 97,9 % og 100 % af forsøgspersonerne på tværs af alle grupper blev seropositive for antistoffer mod de 9 HPV-typer i vaccinen (tabel 12).

I samme studie var GMT'erne numerisk lavere en måned efter den sidste vaccinedosis hos piger og drenge i alderen 9 til 14 år for nogle vaccinetyper efter en 2-dosisbehandling end hos piger i alderen 9 til 14 år efter en 3-dosisbehandling (HPV-type 18, 31, 45 og 52 efter 0, 6 måneder og HPV-type 45 efter 0, 12 måneder; tabel 12). Den kliniske relevans af disse fund er ukendt.

Immunitetsvarigheden ved en 2-dosisbehandling med GARDASIL 9 er ikke fastslået.

Machine Translated by Google

Tabel 12: Oversigt over geometriske gennemsnitstitre for anti-HPV cLIA i PPI*-populationen en måned efter den sidste vaccine Dosis blandt forsøgspersoner, der modtog 2 doser† eller 3 doser† af GARDASIL 9 (studie 8)

Befolkning (regime)	N	n	GMT mMU‡ /ml	GMT-forhold i forhold til 3-dosisregime hos 16- gennem 26-årige piger og kvinder (95% KI)
Anti-HPV 6				
9- til 14-årige piger (0, 6)† 9- til	301	258	1657,9	2,15 (1,83, 2,53)§
14-årige drenge (0, 6)† 9- til 14-	301	263	1557,4	2,02 (1,73, 2,36)§
årige piger og drenge (0, 12)† 9- til 14-årige	300	257	2678,8	3,47 (2,93, 4,11)§
piger (0, 2, 6)† 16- til 26-årige	300	254	1496,1	1,94 (1,65, 2,29)¶
kvinder (0, 2, 6)†	314	238	770,9	1
Anti-HPV 11				
9- til 14-årige piger (0, 6)† 9- til	301	258	1388,9	2,39 (2,03, 2,82)§
14-årige drenge (0, 6)† 9- til 14-	301	264	1423,9	2,45 (2,09, 2,88)§
årige piger og drenge (0, 12)† 9- til 14-årige	300	257	2941,8	5,07 (4,32, 5,94)§
piger (0, 2, 6)† 16- til 26-årige	300	254	1306,3	2,25 (1,90, 2,66)¶
kvinder (0, 2, 6)†	314	238	580,5	1
Anti-HPV 16				
9- til 14-årige piger (0, 6)† 9- til	301	272	8004,9	2,54 (2,14, 3,00)§
14-årige drenge (0, 6)† 9- til 14-	301	273	8474,8	2,69 (2,29, 3,15)§
årige piger og drenge (0, 12)† 9- til 14-årige	300	264	14329,3	4,54 (3,84, 5,37)§
piger (0, 2, 6)† 16- til 26-årige	300	269	6996,0	2,22 (1,89, 2,61)¶
kvinder (0, 2, 6)†	314	249	3154,0	1
Anti-HPV 18				
9- til 14-årige piger (0, 6)† 9- til	301	272	1872,8	2,46 (2,05, 2,96)§
14-årige drenge (0, 6)† 9- til 14-	301	272	1860,9	2,44 (2,04, 2,92)§
årige piger og drenge (0, 12)† 9- til 14-årige	300	266	2810,4	3,69 (3,06, 4,45)§
piger (0, 2, 6)† 16- til 26-årige	300	270	2049,3	2,69 (2,24, 3,24)¶
kvinder (0, 2, 6)†	314	267	761,5	1
Anti-HPV 31				
9- til 14-årige piger (0, 6)† 9- til	301	272	1436,3	2,51 (2,10, 3,00)§
14-årige drenge (0, 6)† 9- til 14-	301	271	1498,2	2,62 (2,20, 3,12)§
årige piger og drenge (0, 12)† 9- til 14-årige	300	268	2117,5	3,70 (3,08, 4,45)§
piger (0, 2, 6)† 16- til 26-årige	300	271	1748,3	3,06 (2,54, 3,67)¶
kvinder (0, 2, 6)†	314	264	572,1	1
Anti-HPV 33				
9- til 14-årige piger (0, 6)† 9- til	301	273	1030,0	2,96 (2,50, 3,50)§
14-årige drenge (0, 6)† 9- til 14-	301	271	1040,0	2,99 (2,55, 3,50)§
årige piger og drenge (0, 12)† 9- til 14-årige	300	269	2197,5	6,31 (5,36, 7,43) §
piger (0, 2, 6)† 16- til 26-årige	300	275	796,4	2,29 (1,95, 2,68) ¶
kvinder (0, 2, 6)†	314	279	348,1	1
Anti-HPV 45				
9- til 14-årige piger (0, 6)† 9- til	301	274	357,6	1,67 (1,38, 2,03)§
14-årige drenge (0, 6)† 9- til 14-	301	273	352,3	1,65 (1,37, 1,99)§
årige piger og drenge (0, 12)† 9- til 14-årige	300	268	417,7	1,96 (1,61, 2,37)§
piger (0, 2, 6)† 16- til 26-årige	300	275	661,7	3,10 (2,54, 3,77)¶
kvinder (0, 2, 6)†	314	280	213,6	1
Anti-HPV 52				
9- til 14-årige piger (0, 6)† 9- til	301	272	581,1	1,60 (1,36, 1,87)§
14-årige drenge (0, 6)† 9- til 14-	301	273	640,4	1,76 (1,51, 2,05)§
årige piger og drenge (0, 12)† 9- til 14-årige	300	268	1123,4	3,08 (2,64, 3,61)§
piger (0, 2, 6)† 16- til 26-årige	300	275	909,9	2,50 (2,12, 2,95)¶
kvinder (0, 2, 6)†	314	271	364,2	1
Anti-HPV 58				
9- til 14-årige piger (0, 6)† 9- til	301	270	1251,2	2,55 (2,15, 3,01)§
14-årige drenge (0, 6)† 9- til 14-	301	270	1325,7	2,70 (2,30, 3,16)§
årige piger og drenge (0, 12)† 9- til 14-årige	300	265	2444,6	4,98 (4,23, 5,86)§
piger (0, 2, 6)† 16- til 26-årige	300	273	1229,3	2,50 (2,11, 2,97)¶
kvinder (0, 2, 6)†	314	261	491,1	1

Machine Translated by Google

*PPI-populationen bestod af personer, der modtog alle tildelte vaccinationer inden for foruddefinerede dagintervaller, ikke havde større afvigelser fra studieprotokollen, opfyldte foruddefinerede kriterier for intervallet mellem den sidste vaccinationsdosis og blodprøvetagning til immunogenicitetsvurdering, og var seronegative over for den/de relevante HPV-type(r) (type 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 og 58) før dosis 1.

† 2-dosisregime (0, 6): vaccination på dag 1 og måned 6; 2-dosisregime (0, 12): vaccination på dag 1 og måned 12; 3-dosisregime (0, 2, 6): vaccination på dag 1, måned 2 og måned 6. Dataene er fra studie 8 (NCT01984697). ‡ mMU = milli-Merck-enheder

§ Påvisning af non-inferioritet krævede, at den nedre grænse for 95% CI for GMT-forholdet var større end 0,67. ¶ Eksplorativ analyse; kriterium for non-inferioritet var ikke forudbestemt.
N = Antal personer randomiseret til den respektive vaccinationsgruppe, som modtog mindst 1 injektion
n = Antal personer, der bidrager til analysen
CI=Konfidensinterval
cLIA = kompetitiv Luminex Immunoassay
GMT=Geometrisk middeltiter

14.8 Studier med Menactra og Adacel

I studie 5 blev sikkerheden og immunogeniciteten ved samtidig administration af GARDASIL 9 og Menactra [Meningokok (Gruppe A, C, Y og W-135) Polysaccharid Difteritoksoid Konjugatvaccine] og Adacel [Tetanustoksoid, Reduceret Difteritoksoid og Acellulær Pertussisvaccine Adsorberet (Tdap)] (samme besøg, injektioner på separate steder) evalueret hos 1.237 drenge og piger i alderen 11 til 15 år ved inklusion.

Den ene gruppe modtog GARDASIL 9 i den ene ekstremitet og både Menactra og Adacel som separate injektioner i den modsatte ekstremitet samtidigt på dag 1 (n = 619). Den anden gruppe modtog den første dosis GARDASIL 9 på dag 1 i den ene ekstremitet, derefter Menactra og Adacel som separate injektioner i måned 1 i den modsatte ekstremitet (n = 618). Forsøgspersoner i begge vaccinationsgrupper modtog den anden dosis GARDASIL 9 i måned 2 og den tredje dosis i måned 6. Immunogenicitet blev vurderet for alle vacciner en måned efter vaccination (én dosis for Menactra og Adacel og tre doser for GARDASIL 9).

Vurderinger af immunresponser efter vaccination omfattede typespecifikke antistof-GMT'er for hver af vaccinens HPV-typer fire uger efter den sidste dosis af GARDASIL 9; GMT'er for anti-filamentøs hæmagglutinin, anti-pertactin og anti-fimbriale antistoffer fire uger efter Adacel; procentdel af forsøgspersoner med anti-tetanustoksin- og anti-difteritoksin-antistofkoncentrationer ÿ0,1 IE/ml fire uger efter Adacel; og procentdel af forsøgspersoner med ÿ4-dobbelt stigning i antistoftitre mod *N. meningitidis* serogrupperne A, C, Y og W-135 fra prævaccinationsbaseline fire uger efter Menactra. Baseret på disse målinger interfererede samtidig administration af GARDASIL 9 med Menactra og Adacel ikke med antistofresponserne på nogen af vaccinerne sammenlignet med ikke-samtidig administration af GARDASIL 9 med Menactra og Adacel.

15 REFERENCER

1. Studie 1 NCT00543543 2.

Studie 2 NCT00943722

3. Undersøgelse 3 NCT01304498

4. Undersøgelse 4 NCT01047345

5. Undersøgelse 5 NCT00988884

6. Undersøgelse 6 NCT01073293

7. Undersøgelse 7 NCT01651949

8. Undersøgelse 8 NCT01984697

9. Undersøgelse A NCT01432574

10. Undersøgelse B NCT00090285

11. Undersøgelse 9 NCT03158220

16 LEVERING/OPBEVARING OG HÅNDTERING

GARDASIL 9 leveres i hætteglas og sprøjter.
Karton med ti 0,5 ml enkeltdosis hætteglas. NDC 0006-4119-03
Karton med ti 0,5 ml enkeltdosis-præfyldte Luer Lock-sprøjter med spidshætter. NDC 0006-4121-02
Opbevares køligt ved 2 til 8 °C (36 til 46 °F). Må ikke fryses. Beskyttes mod lys.
GARDASIL 9 skal administreres så hurtigt som muligt efter at være taget ud af køleskabet.
GARDASIL 9 kan administreres, forudsat at den samlede (kumulative multiple excursions) tid uden for køleskab (ved temperaturer mellem 8 °C og 25 °C) ikke overstiger 72 timer. Kumulative multiple excursions mellem 0 °C og 2 °C er også tilladt, så længe den samlede tid mellem 0 °C og 2 °C ikke overstiger 72 timer. Dette er dog ikke anbefalinger for opbevaring.

17 INFORMATION OM PATIENTRÅDGIVNING

Råd patienten til at læse den FDA-godkendte patientetikettering (patientinformation).

Informer patienten, forælderen eller værgen:

- Vaccination fjerner ikke behovet for, at kvinder fortsætter med at gennemgå den anbefalede screening for livmoderhalskræft. Kvinder, der modtager GARDASIL 9, bør fortsætte med at gennemgå screening for livmoderhalskræft i henhold til standardbehandling.
- Modtagere af GARDASIL 9 bør ikke afbryde screening for analkræft, hvis det har været anbefalet af en sundhedsudbyder.
- Det er ikke påvist, at GARDASIL 9 beskytter mod sygdomme fra vaccinerede og ikke-vaccinerede HPV-typer, som en person tidligere har været udsat for gennem seksuel aktivitet.
- Da der er rapporteret om synkope efter HPV-vaccination, som nogle gange har resulteret i fald med skade, anbefales observation i 15 minutter efter administration.
- Vaccineinformation skal gives til patienten, forælderen eller værgen ved hver vaccination.
- Giv information om fordele og risici forbundet med vaccination.
- Sikkerheden og effektiviteten af GARDASIL 9 er ikke blevet fastslået hos gravide kvinder.
- Det er vigtigt at gennemføre hele vaccinationsserien, medmindre det er kontraindiceret.
- Indberette eventuelle bivirkninger til deres sundhedsplejerske.

Produceret og distribueret af: Merck Sharp & Dohme LLC
Rahway, NJ 07065, USA

For patentinformation: www.msd.com/research/patent

De heri viste varemærker ejes af deres respektive virksomheder.

Ophavsret © 2006-2025 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA, og dets tilknyttede selskaber.
Alle rettigheder forbeholdes.

uspi-v503-i-2503r017